

**Aromás és heteroaromás vegyületek funkcionalizálása rézkatalizált
átalakításban és hipervalens jodóniumsók segítségével**

doktori értekezés

Gonda Zsombor

okleveles vegyész



Eötvös Loránd Tudományegyetem, Kémia Doktori Iskola,

Szintetikus kémia, anyagtudomány és biomolekuláris kémia doktori program

A doktori iskola vezetője: Dr. Inzelt György

egyetemi tanár

Programvezető: Dr. Perczel András

egyetemi tanár

Témavezető: Dr. Novák Zoltán

egyetemi adjunktus

Budapest, 2016

Ajánlom az értekezést nagyapám emlékének, aki már nem olvashatja ezt a dolgot.

Tartalomjegyzék

1. Bevezetés	5
2. Irodalmi áttekintés	5
2.1. Trifluormetil-csoport (fizikai, kémiai és biológiai tulajdonságok)	6
2.2. Aromás trifluormetilezési eljárások (elektrofil, gyökös, nukleofil)	7
2.2.1. Nukleofil trifluormetilező reagensek és alkalmazásai	7
2.2.1.1. Trifluormetiltrimetil- és trietilszilán	8
2.2.1.2. Trifluormetiljodid	11
2.2.1.3. Trifluor-metán	12
2.2.1.4. Fluorecetsav-észterek alkalmazása fluoralkilezési reakciókban	13
2.2.1.5. Trifluormetil-fenilszulfoxid	15
2.2.1.6. Nátrium- és kálium-trifluoracetát	15
2.2.1.7. Trifluormetil-réz és komplexei	16
2.2.1.8. Kálium-trifluormetil-trimetilborát	19
2.3. Pirazolok szintézise és funkcionálizálása	20
2.3.1. A pirazolok előállításai reakciói	21
2.3.1.1. Pirazolszintézis klasszikus körülmények között	22
2.3.1.2. Pirazolok szintézise rézkatalizált átalakításokban	27
2.3.2. Pirazolok <i>N</i> -arilezési reakciói	28
2.3.2.1. Pirazolok <i>N</i> -arilezése átmenetifém nélkül	29
2.3.2.2. Pirazolok <i>N</i> -arilezése átmenetifémek segítségével	30
2.4. Diariljodóniumsók szerkezete, reaktivitása és alkalmazásai szerves kémiai átalakításokban	32
2.4.1. A diariljodóniumsók szerkezete és reaktivitása	33
2.4.2. A diariljodóniumsók előállításának lehetőségei	34
2.4.2.1. Előállítási reakciók szerves jód(III)reagensek segítségével	35
2.4.2.2. Előállítási reakciók szerves hipervalens jódvegyületek segítségével	37
2.4.2.3. Diariljodóniumsók előállítása <i>egy-üst</i> eljárással	39
2.4.2.4. Előállítási reakciók viniljodóniumsóval, bázikus körülmények között	42
2.4.3. A diariljodóniumsók átmenetifém-katalizált reakciói	43
2.4.4. A diariljodóniumsók reakciói átmenetifém katalizátor nélkül	47
3. Saját eredmények	51
3.1. A rézkatalizált trifluormetilezési reakció vizsgálata	51
3.1.1. Trifluormetil-trialkyl-borátsók előállítása és stabilitásvizsgálata	51
3.1.2. A reakciókörülmények vizsgálata	53
3.1.3. A borátsók stabilitásának vizsgálata	57
3.1.4. Az <i>in situ</i> generált borátsók reaktivitásának vizsgálata	59
3.1.5. A reakció preparatív alkalmazhatóságának vizsgálata	69
3.2. <i>N</i> -arilpirazolok előállíthatóságának vizsgálata	71
3.2.1. Diariljodóniumsók előállítása	71
3.2.2. Pirazolok előállítása gyűrűzárási reakcióval	75
3.2.2.1. A gyűrűzárási reakció körülményeinek vizsgálata	76
3.2.2.2. A gyűrűzárási reakció preparatív alkalmazása	79
3.2.3. A pirazolok <i>N</i> -arilezésének vizsgálata diariljodóniumsókkal	82

3.2.4. A nem szimmetrikus diariljodóniumsók reaktivitásának vizsgálata.....	89
3.2.5. <i>N</i> -aril pirazolok szintézise diariljodóniumsók segítségével az optimális reakciókörülmények között.....	94
4. Összefoglalás	100
5. Summary	101
6. Kísérleti rész	102
6.1. A trifluormetilezési reakció vizsgálata	103
6.1.1. A reakciókörülmények vizsgálata	103
6.1.1.1. A katalizátor és ligandum hatékonyságának vizsgálata	103
6.1.1.2. A víz szerepe a reakcióban	103
6.1.1.3. A katalizátor mennyiségének vizsgálata	103
6.1.1.4. A ligandumhatás vizsgálata.....	104
6.1.1.5. A reaktánsok stöchiometrikus mennyiségének vizsgálata	104
6.1.1.6. A hőmérséklet hatása	104
6.1.1.7. A fluorid ellenionjának vizsgálata.....	105
6.1.1.8. Oldószerhatás vizsgálat	105
6.1.1.9. A funkciós csoport tolerancia vizsgálata.....	105
6.1.2. Trifluormetil-trialkil borátsók előállítása.....	107
6.1.2.1. Trialkil borátok előállítása.....	107
6.1.2.2. Trifluormetil-trialkilborát káliumsók szintézise.....	109
6.1.2.3. A trifluormetil-trialkil-borátsók stabilitásának vizsgálata.....	111
6.1.3. Kiindulási jódvegyületek előállítása	111
6.1.3.1. Aril-jodidok benzilezése.....	111
6.1.3.2. Aril-jodidok előállítása egyéb védőcsoportokkal.....	114
6.1.4. Trifluormetilezés preparatív méretben.....	116
6.2. Pirazolok <i>N</i> -arilezési reakciójának vizsgálata	127
6.2.1. A gyűrűzárási reakció vizsgálata	127
6.2.1.1. Kiindulási anyag előállítása.....	127
6.2.1.2. A reakciókörülmények optimalizálása	128
6.2.1.3. Az aril(mezitil)jodónium triflátok vizsgálata	129
6.2.1.4. Az oldószer hatásának vizsgálata	129
6.2.1.5. A preparatív alkalmazhatóság vizsgálata	129
6.2.1.6. Az ammóniaoldat hatásának vizsgálata.....	132
6.2.2. Az <i>N</i> -arilezés vizsgálata diariljodóniumsókkal.....	132
6.2.2.1. A reakció körülményeinek optimalizálása	132
6.2.2.2. Kiindulási anyagok szintézise	133
6.2.2.3. Diariljodóniumsók előállítása	140
6.2.2.4. A nem-szimmetrikus jodóniumsók reaktivitásának vizsgálata	165
6.2.3. <i>N</i> -aril pirazolok előállítása preparatív méretben	165
7. Rövidítésjegyzék	182
8. Köszönetnyilvánítás	183
9. Irodalomjegyzék	184

1. Bevezetés

Az átmenetifém-katalizátorokat széles körben alkalmazzák szerves kémiai szintézisekben, különböző intermedierek, természetes vegyületek és biológiai aktivitással rendelkező molekulák előállítására. A leggyakrabban alkalmazott nemesfémek jelentősen megnövelik az egyes eljárások költségét. A költségek csökkentése érdekében felmerül az igény olyan olcsóbb és nagyobb mennyiségben elérhető fémek alkalmazására, mint például a réz vagy a vas. Egy másik lehetséges megoldás a fémek jelenléte nélkül kivitelezett kapcsolási reakció. Ez utóbbi azonban igazi kihívást jelent napjainkban is, mivel az ilyen típusú reakciók igen érzékenyek lehetnek a reakció komponenseiben jelenlevő átmenetifém nyomokra. A közelmúltban hipervalens jódivegyületek jelenlétében számos szén-szén és szén-heteroatom kötés kialakításával járó kapcsolási reakciót dolgoztak ki, azonban bizonyos esetekben átmenetifém nélkül is megvalósíthatóvá váltak ezek az átalakítások.

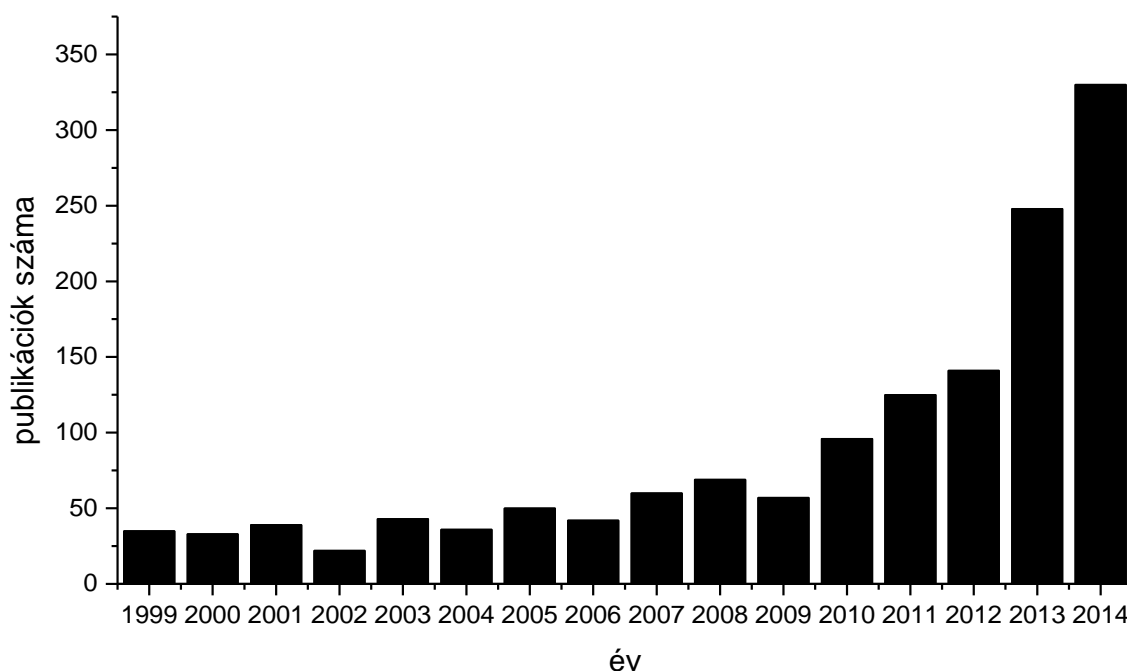
Doktori munkámnak két fő célja közül az egyik, egy hatékony és széles körben alkalmazható rézkatalizált trifluormetilezési eljárás kidolgozása volt, amely kiterjeszthetőnek bizonyult számos heterociklusos szubsztrátumra. A másik célt a hipervalens jódivegyületekkel kiváltott oxidatív körülmények között lejátszódó kapcsolási reakció vizsgálata és *N*-aril-pirazolszármazékok előállítása jelentette. Dr. Novák Zoltán kutatócsoportjában eltöltött idő alatt a két témában végzett kutatásokban és az egyes mérések elvégzésében több kollégám is a segítségemre volt, így dolgozat hátralévő fejezeteiben indokoltnak érzem a többes szám használatát.

2. Irodalmi áttekintés

Dolgozatom ezen fejezetének első két alfejezetében, igyekszem áttekinteni az aromás vegyületek trifluormetilezési reakcióit a trifluormetilező reagensek elektronikus tulajdonságai alapján csoportosítva, kiemelve a leggyakrabban alkalmazott nukleofil trifluormetilező reagensek előállítását és felhasználását. A harmadik alfejezettől kezdve a pirazolok és *N*-arilszármazékaik előállítását foglalom össze kiegészítve a diariljodóniumsók előállításának és felhasználásának rövid áttekintésével.

2.1. Trifluormetil-csoport (fizikai, kémiai és biológiai tulajdonságok)

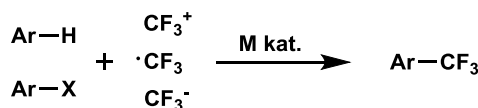
A szén-fluor kötés az egyik legerősebb σ -kötés a szerves vegyületekben. A fluor nagy (4,0) elektronegativitása miatt a trifluormetil-csoport elektronegativitása (3,2) magasabb a metilcsoport elektronegativitásánál (2,3). A magasabb elektronegativitás miatt, ha egy sejtbe juttatni kívánt molekula metilcsoportja trifluormetil-csoporttal van helyettesítve, a molekula lipofilitása megnő, így hidrofóbabbá válva a membránpermeabilitása is kedvezőbb lesz, megkönnyítve ezáltal a sejtmembránon keresztül a sejtbe való bejutását. A CF_3 -csoportot a C-F kötések hossza és a fluor atomok átmérője (Van der Waals sugara 1,35 Å, a hidrogén sugara 1,2 Å) hasonlóvá teszi a metilcsoportéhoz, így a szerves molekulák metilcsoportjai helyettesíthetők trifluormetil-csoportokkal anélkül, hogy a molekula mérete és alakja lényegesen megváltozna. Ez a szerkezeti tulajdonság egy enzim kötőzsebébe történő illeszkedésnél lehet fontos. A trifluormetil-csoport az oxidációra sem érzékeny annyira, mint a metilcsoport, ezért a nagyobb metabolikus stabilitás miatt, például a növényvédőszer tovább marad hatékony vagy a hatóanyagból kisebb dózis is elegendő lehet a kívánt hatás eléréséhez.¹ A trifluormetilezési eljárások jelentőségét az utóbbi pár évben a témával foglalkozó publikációk számának jelentős megnövekedése is alátámasztja (**1. diagram**).²



1. diagram Az adott években megjelent trifluormetilezéssel foglalkozó publikációk összehasonlítása

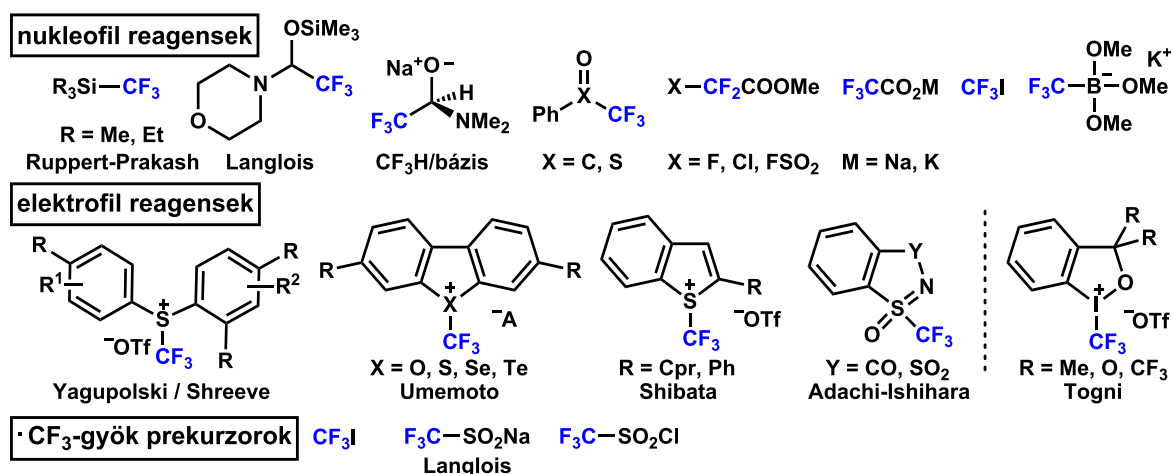
2.2. Aromás trifluormetilezési eljárások (elektrofil, gyökös, nukleofil)

Az aromás vegyületek trifluormetilezésére irányuló eljárások a reakció mechanizmusa alapján, nukleofil, elektrofil és gyökös reakciókra oszthatóak. A reakciók átmenetifém-katalizátorok segítségével vagy nélkül is kivitelezhetőek (2. ábra).



1. ábra Aromás trifluormetilezési reakciók

A trifluormetilezési reakciókban leggyakrabban használt trifluormetil-csoport átadására alkalmas reagensok lehetnek nukleofil vagy elektrofil tulajdonságúak illetve trifluormetil gyök képzésére alkalmas vegyületek is (2. ábra).

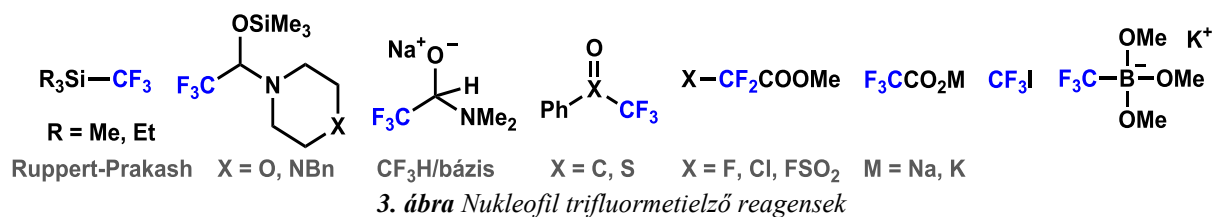


2. ábra A trifluormetilező reagensok a trifluormetil-csoport töltése alapján csoportosítva

Doktori munkám során a nukleofil karakterű trifluormetil anion felhasználásán alapuló átalakítások vizsgálatával foglalkoztam, ezért az irodalmi bevezető részben kizárólag az ilyen típusú reagensket és az alkalmazásukon alapuló átalakításokat ismertetem.

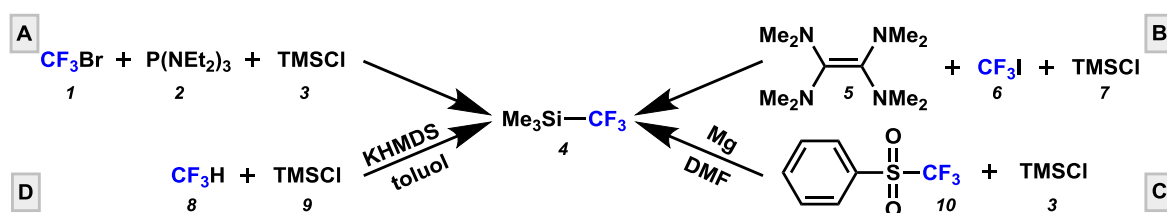
2.2.1. Nukleofil trifluormetilező reagensok és alkalmazásaik

A nukleofil trifluormetilezés kezdőlépéseként trifluormetil aniont (CF_3^-) kell enyhe körülmények között létrehozni. Az alkalmas reagensekben egy könnyen disszociáló $\text{X}-\text{CF}_3$ kötés található. A legerősebben alkalmazott, úgynevezett Ruppert-Prakash reagensnél az $\text{X} = \text{Si}$, melynél a szilícium-szén kötés F^- ionok segítségével könnyen hasítható (3. ábra). A szilánokon kívül trifluormetil-aminohidrinszármazékok, trifluoracetátok, bázikus fluorofom-DMF addukt, CF_3I és bórorganikus ($\text{X} = \text{B}$) reagensok is alkalmazhatóak, mint CF_3 funkciós csoport forrás.



2.2.1.1. Trifluormetiltrimetil- és trietilszilán

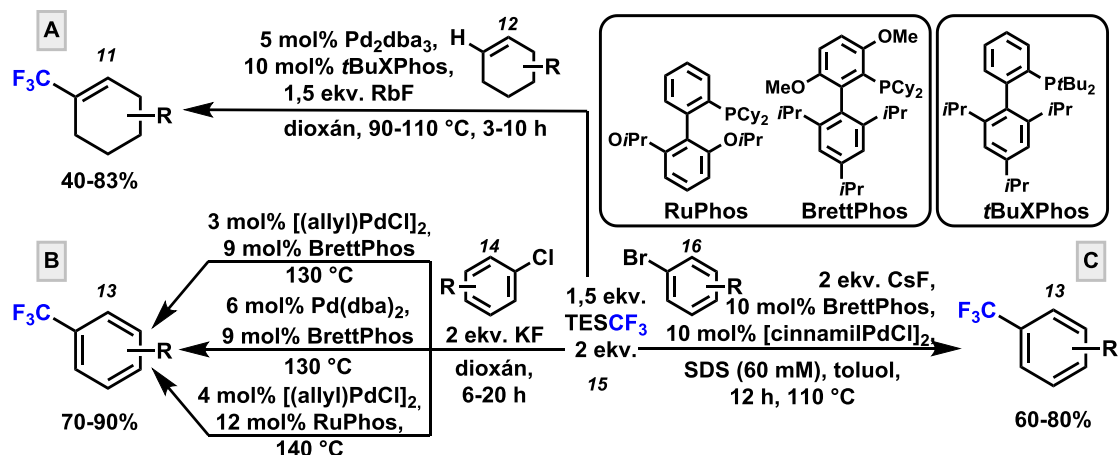
Az 1980-as években több trifluormetilszilánszármazék szintéziséről számoltak be, mint például a DeMeijere és Hartkopf által előállított trialkilszilil-trifluorometil-diazén, melyet karbonil vegyületek trifluormetilezésére használtak.³ Két évvel később Ruppert és munkatársai az akkor még szabad felhasználású trifluorbrómmetánból (**1**, Halon 1301) szintetizálták a trifluormetil-trimetilszilánt⁴ (**4**) és a trifluormetiltriklórszilánt⁵ (**4. ábra, A**). Prakash és munkatársai nemcsak módosításokat dolgoztak ki a TMSCF₃ (**4**) előállításra, de vizsgálták a karbonil vegyületek trifluormetilezésének reakcióit is.⁶ A trifluormetil-trimetilszilán (Ruppert-Prakash-reagens) szintelen, gyúlékony, alacsony forrpointú (54-55 °C) folyadék. Ruppert módszerén kívül a trifluormetiltrimetilszilán jó kitermeléssel előállítható trifluormetiljodidból kiindulva tetrakisz-dimetilaminoeten (**5**) segítségével (**4. ábra, B**).⁷ Szintén előállítható fenil-trifluormetilszulfonból (**10**) (**4. ábra, C**)⁸ vagy fluoroformból (**8**) kiindulva kálium-hexametil-diszilaziddal (KHMDs) bázis jelenlétében (**4. ábra, D**).⁹ Ez utóbbi reakció alkalmas a trifluormetiltriethylsilán, a trifluormetiltriisopropilszilán és a trifluormetildimetil-*n*-propil- vagy *tert*-butil-szilán jó kitermelésekkel történő előállítására is. A fluoroform – bár szintén üvegházhatású gáz – alkalmazása előnyös, mert fluoropolimerek ipari előállításakor nagy mennyiségben keletkezik melléktermékként.⁹



4. ábra A trifluormetil-trimetilszilán lehetséges előállítási módjai

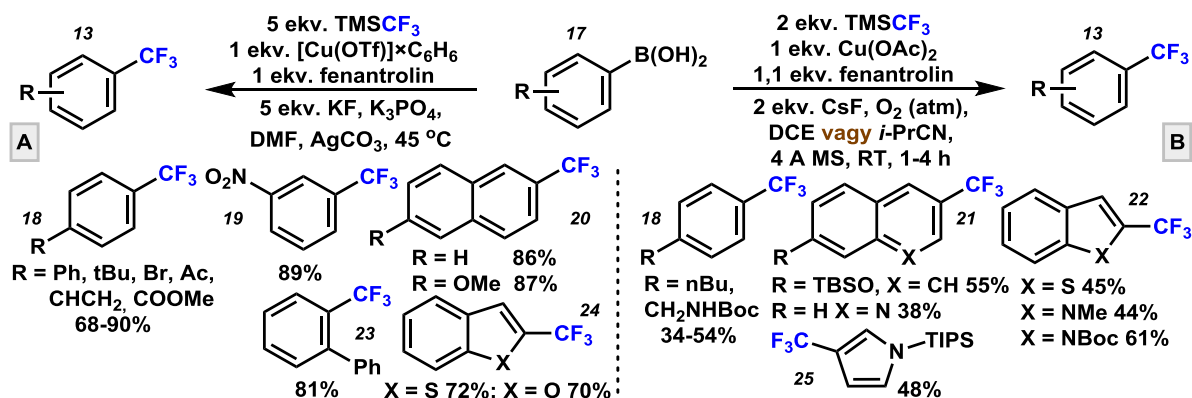
A TMSCF₃ főleg palládiumkatalizált reakciókban fordul elő, mint trifluormetilező reagens. Buchwald és munkatársai nemcsak aril-kloridokat (**14**) hanem ciklohexénszármazékokat (**12**) is sikeresen trifluormetileztek palládiumkatalizátorok és foszfán ligandumok segítségével, jó kitermeléssel¹⁰ (**5. ábra, A és B**). Samant és Kabalka aromás brómvegyületek (**16**) trifluormetilezését valósította meg hasonló katalitikus körülmények között¹¹ (**5. ábra, C**). Liu és

munkatársai 2015-ben megjelent összefoglaló cikkükben részletesen írtak a TMSCF_3 széles körű felhasználásáról.¹²



5. ábra Palládiumkatalizált trifluorometilizések trifluorometil-trietilszilánnal

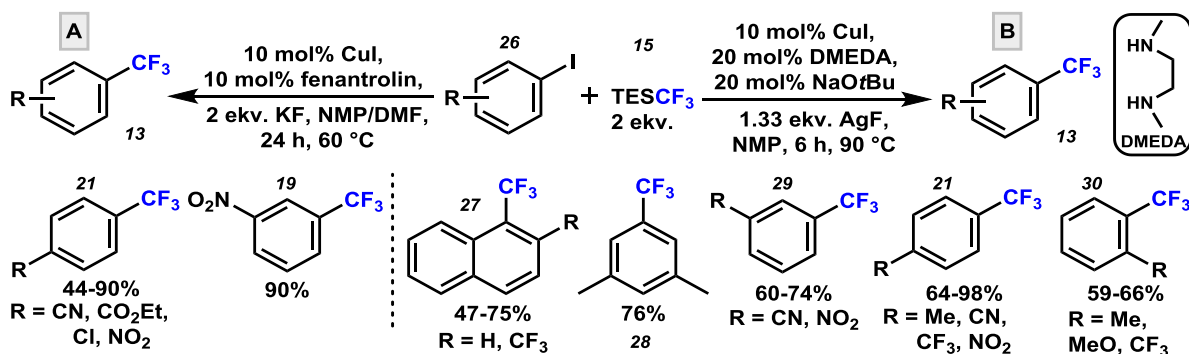
Ekvivalens mennyiségű réz hozzáadásával kivitelezett reakcióban Chu és Qing boronsavszármazékok (**17**) trifluorometilizését valósította meg trifluorometil-trimetilszilánt használva reagensként¹³ (6. ábra A reakció).



6. ábra Aril-boronsavak trifluorometilizése ekvivalens rézzel

Később Buchwald és kollégái is beszámoltak aril-boronsavak (**17**) trifluorometilizéséről hasonló körülmények között, azonban a kívánt termékeket csak gyengébb kitermeléssel tudták izolálni¹⁴ (6. ábra B).

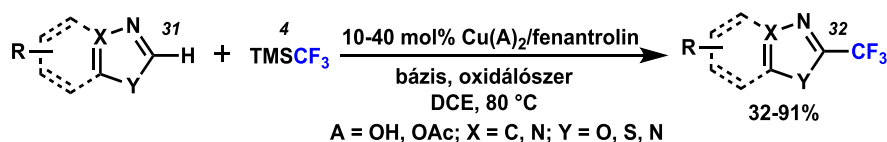
Amii és munkatársai aril-jodidok (**26**) trifluorometilizésére fejlesztettek ki rézkatalizált átalakítást.¹⁵ 2009-ben publikált cikkükben aromás jodidok TESCF_3 (**15**) és KF segítségével kivitelezett trifluorometilizésről számoltak be. A reakció során a F^- ionok lehasítják a trietilszilil részt a trifluorometil csoportról, mely *in situ* a katalitikus mennyiségű rézzel és 1,10-fenantrolin ligandummal trifluorometilréz-fenantrolin komplexet alkot. Az így kialakult CuCF_3 intermedier végzi a trifluorometilizést, és a kívánt aromás trifluorometilszármazékok közepes ill. jó kitermeléssel izolálhatók (7. ábra, A).



7. ábra Rézkatalizált trifluormetilezés trifluorometil-trietilszilánnal

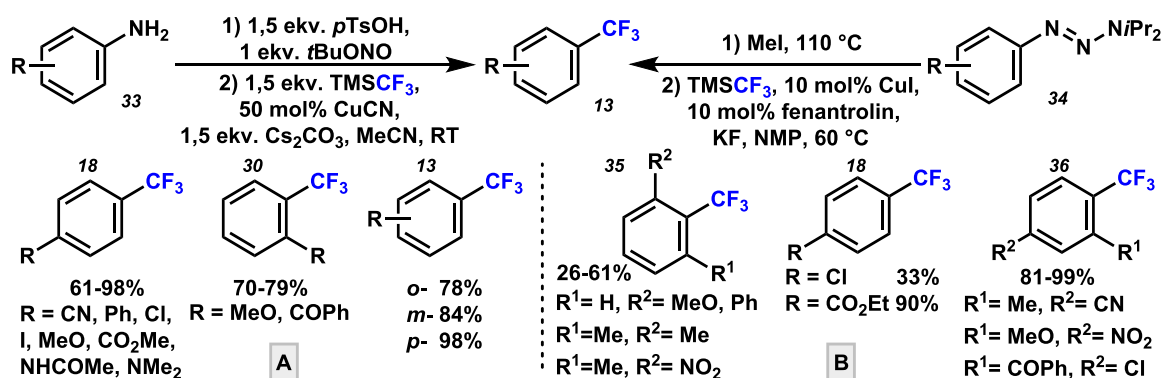
Két évvel később Huang és munkatársai hasonló körülmények között állítottak elő aromás trifluormetilézett származékokat (13) ariljodidokból (26). Úgy gondolták, hogy az átalakítás során az AgF nemcsak fluorid forrásként játszik szerepet, hanem segédkatalizátorként is viselkedik, ám ez a feltevés a későbbi vizsgálatoknál nem igazolódott be¹⁶ (7. ábra, B).

Chu és Qing számos elektronhiányos heteroaromás vegyület (31) trifluormetilizését valósították meg TMSCF₃ (4) segítségével rézkatalizált eljárásban¹⁷ (8. ábra).



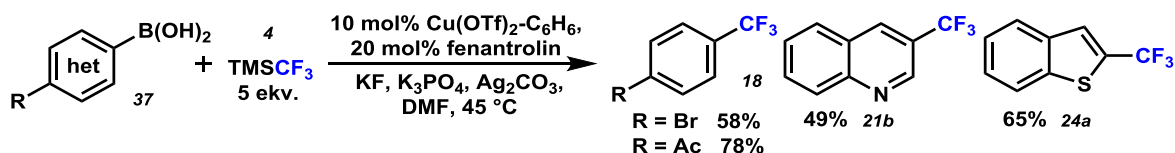
8. ábra Rézkatalizált trifluormetilezés C-H aktiváláson keresztül

A jódon kívül a diazocsoport is alkalmas távozócsoportnak bizonyult a trifluormetilzési reakcióban. Anilinszármazékokból (33) *in situ* generált diazóniumsók, jó kitermeléssel reagálnak TMSCF₃-al fél ekvivalens réz jelenlétében¹⁸ (9. ábra, A). Hasonlóan *egy-üst* eljárásban metil-jodid és TMSCF₃ segítségével helyettesített aril-triazénekből (34) lehet réz-jodid katalizátorral aromás trifluorometil-származékokat (13) előállítani¹⁹ (9. ábra, B).



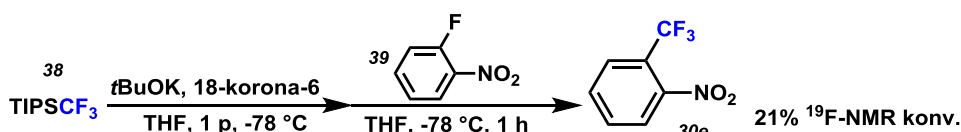
9. ábra Anilinszármazékok és triazének trifluormetilzése

Az aromás bórvegyületek a diazovegyületeknél is népszerűbbek a trifluormetilzési reakciókban. Jiang és munkatársai aril- és heteroarilboronsav-származékokat (37) trifluorometiléztek 5 ekvivalens TMSCF₃ segítségével²⁰ (10. ábra).



10. ábra Arilboronsavak rézkatalizált trifluormetilezése TMSCF₃ segítségével

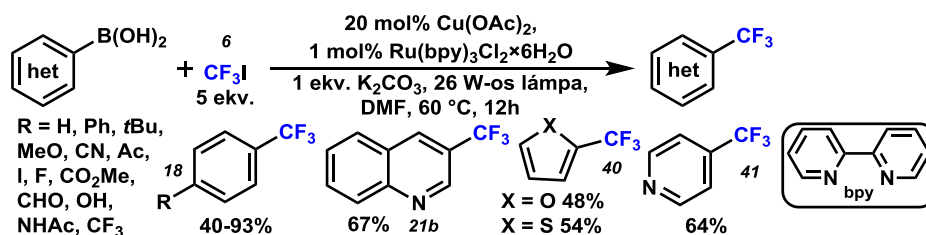
Prakash és kollégái a trifluormetil-triizopropilszilánból (38) generáltak CF₃⁻ aniont és vizsgálták trifluormetilező képességét. A különböző elektrofilekkel, mint például difenil-diszulfiddal, metil-jodiddal, acetofenonnal, vagy benzaldehiddel lejátszódó reakciókat ¹⁹F-NMR mérések segítségével követték. Egy példában, mint az aromás magon trifluormetilezhető kiindulási anyaggal, az *orto*-fluor-nitrobenzollal (39) is elvégezték a reakciót, ám ebben az esetben érték el a leggyengébb, 21%-os konverziót²¹ (11. ábra).



11. ábra Trifluormetilezés TIPSCF₃ segítségével

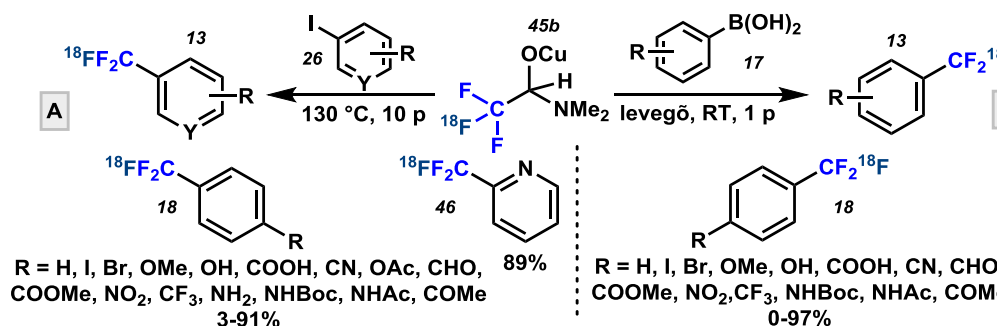
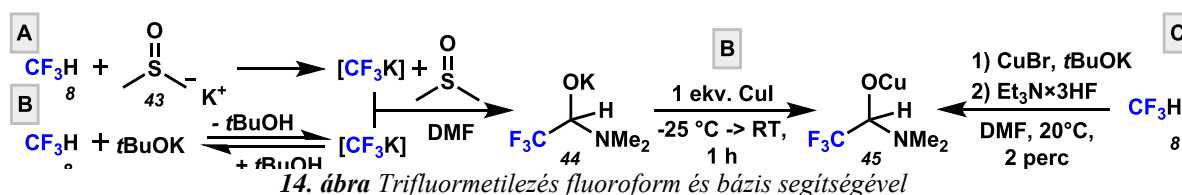
2.2.1.2. Trifluormetiljodid

Sanford és Ye fotokémiai úton ruténium-bipiridil fotokatalizátor jelenlétében keltettek CF₃-gyököt a trifluormetil-jodidból. Az így keletkezett gyök, a reakcióelegyben a réz(II) sóból valószínűsített módon CF₃-réz(III) vegyületet hozott létre és ezzel jó kitermeléssel állítottak elő aromás és heteroaromás boronsavakból trifluormetilszármazékokat rézkatalizált folyamatban, enyhe körülmények között²² (12. ábra).

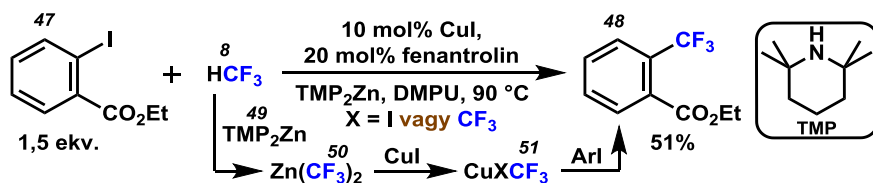


12. ábra Fotokatalizált trifluormetilezés trifluormetiljodiddal

Mikami és kutatócsoportja a korábbiakhoz képest gazdaságosabb eljárást dolgozott ki a CF₃-csoport aromás magra történő beépítésére. Trifluor-metiljodidot és cink port kevertetett dimetilpropilureában (DMPU) és a keletkezett cinkorganikus reagens segítségével rézkatalizátor jelenlétében valósították meg aril-jodidok (26) trifluormetilezését²³ (13. ábra).



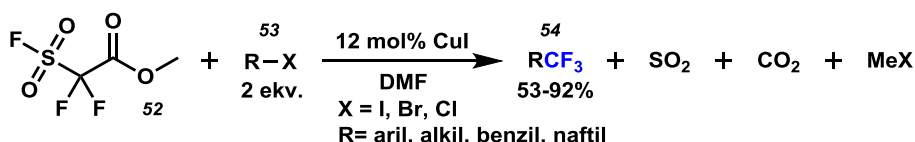
esetben a fluoroformot. Az így kialakuló bisz-trifluormetilcink (50), pedig a rézkatalizátor segítségével másfélszeres feleslegben vett ariljoddal (47) közepes kitermeléssel szolgáltatotta a kívánt *orto*-perfluoralkilbenzoesav-etilésztert (48)²⁷ (16. ábra).



16. ábra Aril-jodidok trifluormetilézése fluoroformmal

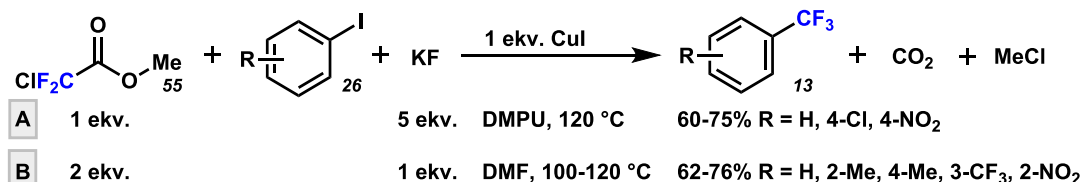
2.2.1.4. Fluorecetsav-észterek alkalmazása fluoralkilezési reakciókban

Az első rézkatalizált reakciót, aril- és alkil-halogenidek trifluormetilezéséről Chen és munkatársai publikálták 1989-ben.²⁸ A fluorszulfonil-difluoracetát-metilésztert (52) használták trifluormetilezőszerként, melyet karbénprekursorként és az iparban a Nafion H ioncserélő gyanta előállítására használnak (17. ábra).



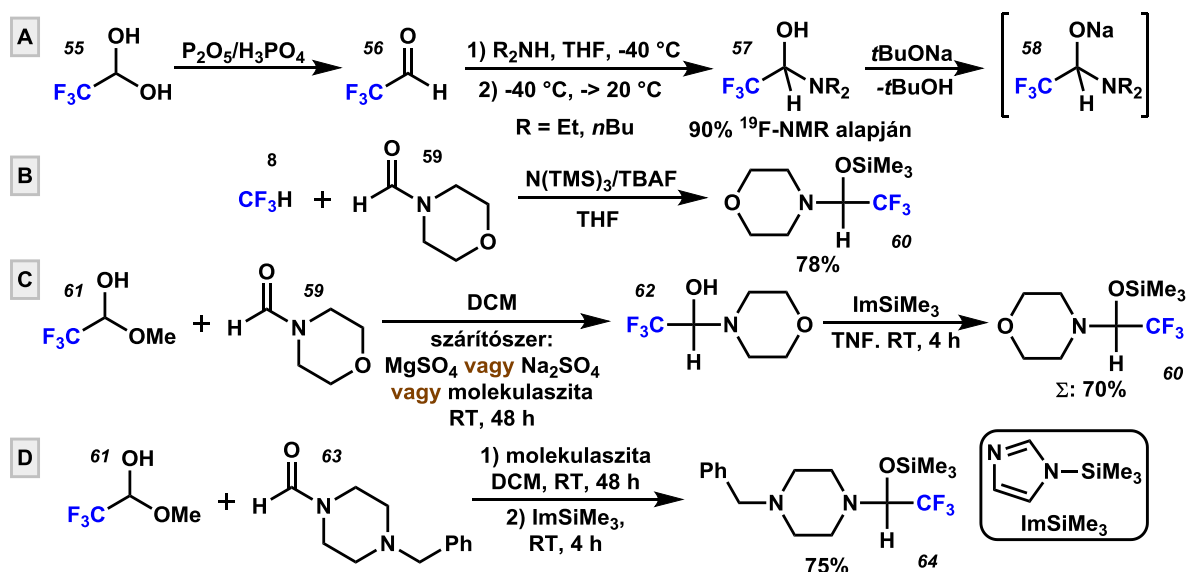
17. ábra Trifluormetilezés fluorszulfonildifluoracetáttal

Két évvel később a fentihez hasonló reagenssel, a klór-difluor-ecetsav-metilészterrel (55) nemcsak Chen és munkatársai²⁹ (18. ábra, A), hanem Macneil és Burton³⁰ (18. ábra, B) is trifluormetiléztek hasonló körülmények között aril-jodidokat ekvivalens réz segítségével.



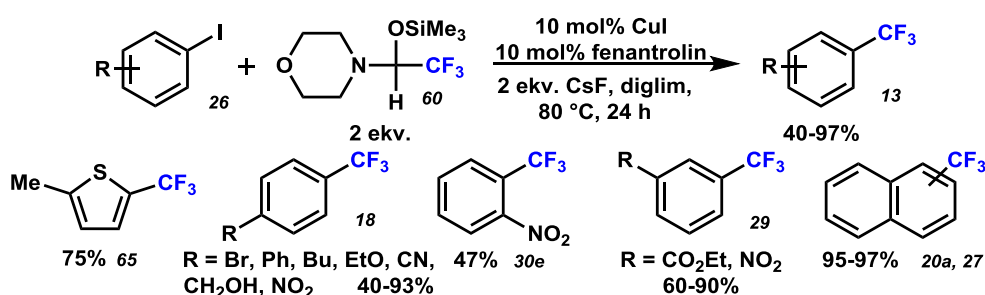
18. ábra Trifluormetilezés klór-difluorecetsav metilészterrel

Mispelaere és Roques a fluoroformból (8) bázis hatására keletkező DMF-ben stabilizált reagenssel analóg, trifluormetilezésre alkalmas aminohidrinszármazékot állítottak elő trifluoracetaldehidből (56) kálium-*terc*-butilát és szekunder amin (dietil- vagy *n*-dibutilamin) segítségével. A reakció az ¹⁹F-NMR mérés alapján 90%-os konverzióval játszódott le (19. ábra, A). Azonban a reagenssel benzaldehid trifluormetilezésénél, csak 48%-os konverziót értek el.³¹ Egy évvel később Langlois és munkatársai a morfolin aminohidrinszármazékát állították elő (60), mint stabil, nukleofil trifluormetilezőszert. Az aminohidrinszármazék (60) szintézisét először fluoroformból (8) kiindulva valósították meg (19. ábra, B).

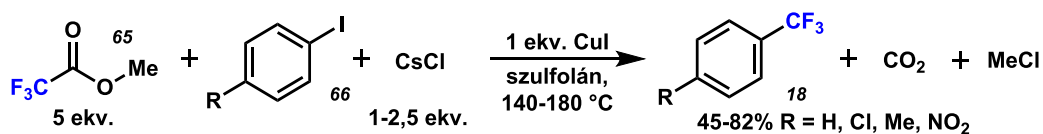


19. ábra Trifluormetilezés trifluoracetaldehidszármazékokkal

Trifluormetil-félacetálból (61) nemcsak a morfolin aminohidrinszármazékát (60) (19. ábra, C), hanem benzilpiperazin aminohidrinszármazékát (64) is előállították³² (19. ábra, D). (Bár a nátrium-trifluormetilszulfínátot nevezik Langlois-reagensnek, de sokan a fenti geminális aminohidrinszármazékokat (60, 64) is Langlois-reagensként szokták említeni.) Aromás jodidok trifluormetilizését Amii és munkatársai valósították meg trifluormetil aminohidrinszármazék (60) segítségével és közepes ill. jó kitermeléssel kapták a kívánt aromás trifluormetilszármazékokat (13)³³ (20. ábra).

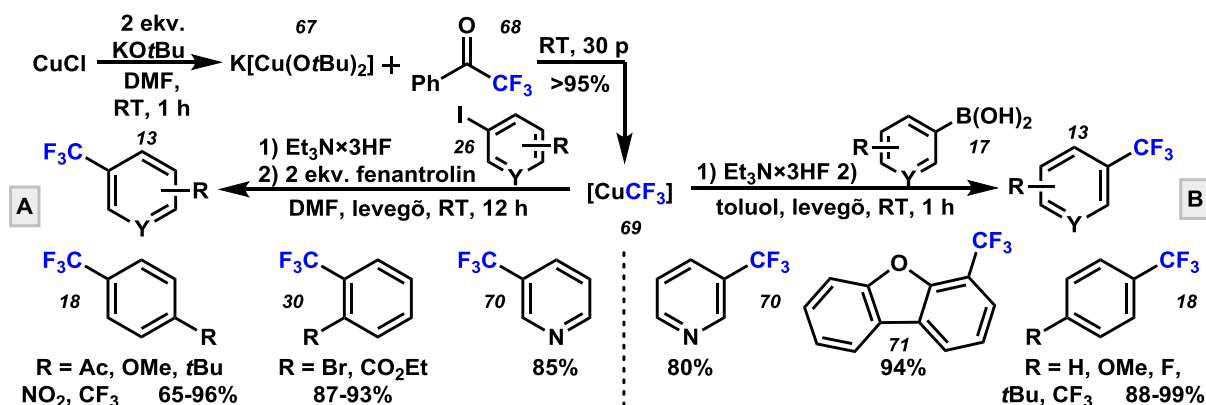


Langlois további hasonló trifluormetilező reagensok szintéziséről és alkalmazásáról is beszámolt. Ezek közül a reagensok közül magas hőmérsékleten trifluormetilezésre is használható a kereskedelmi forgalomban kapható trifluor-ecetsav-metilészter (65) (21. ábra).³⁴



21. ábra Trifluormetilezés trifluorecetsav-metilészterrel

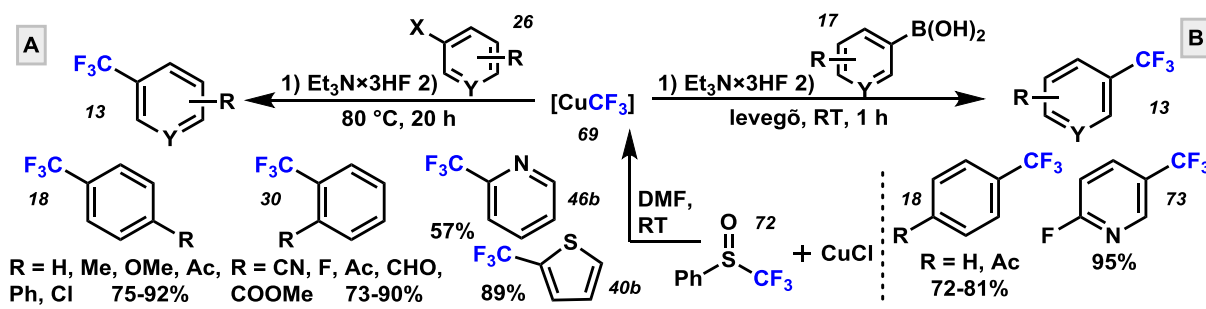
Illetve a trifluoracetofenon³⁵ (**68**), melyet Serizawa és munkatársai aril-jodidok (**26**) (**22. ábra, A**), aril-boronsavak (**17**) (**22. ábra, B**) és arilalkinek trifluormetilezésére használtak.



22. ábra Trifluormetilezés trifluoracetofenonnal

2.2.1.5. Trifluormetil-fenilszulfoxid

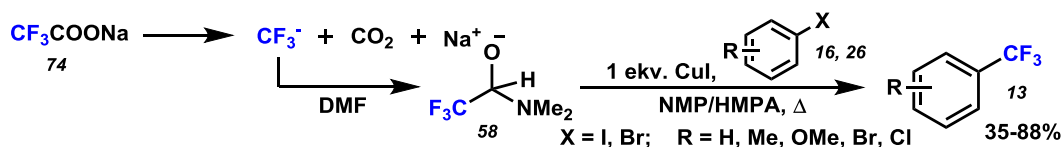
Li és munkatársai fenil-trifluormetilszulfoxidból generált trifluormetilező reagenst és annak segítségével kiváló kitermeléssel trifluormetilezett aril-jodidokat (**23. ábra, A**)³⁶, aril-boronsavakat (**23. ábra, B**)³⁷ és aril-acetilénszármazékokat.



23. ábra Trifluormetilezés fenil-trifluormetilszulfoxiddal

2.2.1.6. Nátrium- és kálium-trifluoracetát

A nátrium- és kálium-trifluoracetátot trifluorecetsavból állítják elő és fluoroformhoz hasonló módon használják trifluormetilezésre. Rézkatalizátor jelenlétében, magas (140-180 °C) hőmérsékleten a trifluoracetátból (**74**) kihasad egy CO₂ molekula és a keletkező CF₃⁻ anion DMF oldószerrel stabilizálva (**58**) trifluormetilezésére használható³⁸ (**24. ábra**).

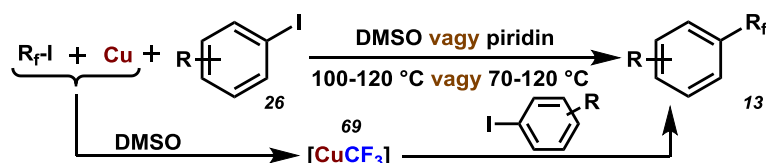


24. ábra Trifluormetilezés nátrium trifluoracetáttal

Matsui 1981-ben aril-jodidokat (**26**) és -bromidokat (**16**) trifluormetilezett nátrium-trifluoracetáttal (**74**) ekvivalens CuI segítségével, *N*-metilpirrolidonban (NMP). Suzuki egy évvel később aril-jodidokat (**26**) nátrium-trifluoracetáttal (**74**) és ekvivalens réz(I)-jodiddal trifluormetilezett hexametil-foszforsav-amid (HMPA) oldószerben. Azonban a kívánt termékeket csak gyenge kitermeléssel tudta izolálni, és diariléterek keletkezése is rontotta az átalakítások hatékonyságát³⁹ (**24. ábra**).

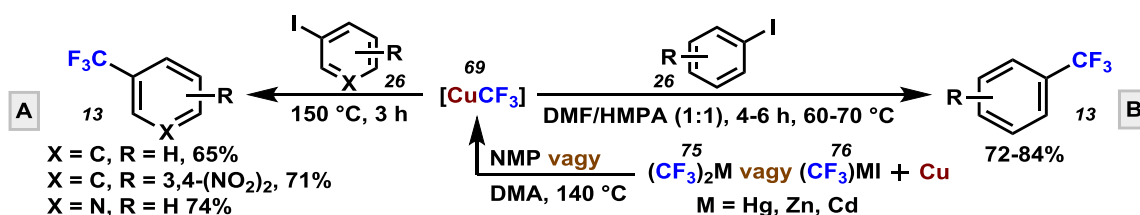
2.2.1.7. Trifluormetil-réz és komplexei

McLoughlin és Thrower elsőként állított elő oldott perfluoralkil-réz vegyületeket és segítségével az Ulmann reakcióhoz hasonló módon perfluoralkileztek aril-jodidokat. A perfluoralkil-réz vegyületekkel, így a trifluormetil-rézzel, nemcsak *egy-üst* eljárásban tudtak trifluormetilezni (**25. ábra**). A DMSO-ban stabilizált perfluoralkil-réz vegyületek bomlásának vizsgálata során kiderült, hogy a dimetil-szifoxidos oldatot 5 ekvivalens vízzel, oxigénmentes körülmények között kevertetve, három nap eltelte után csak 10-15%-os bomlását észlelték a vegyületnek. A perfluoralkil-réz reagensek közül csak a perfluorheptilrezt tudták izolálni.



25. ábra Trifluormetilezés oldószerben stabilizált $[CuCF_3]$ reagenssel

A '80-as években többen is előállították a trifluormetil-rezet különböző módokon. Yagupolski és munkatársai rézporral bisztrifluormetil-higanyból ill. trifluormetil-higany(II)-jodidból is előállították *N*-metilpirrolidonban (NMP) ill. dimetilacetamidban (DMA).

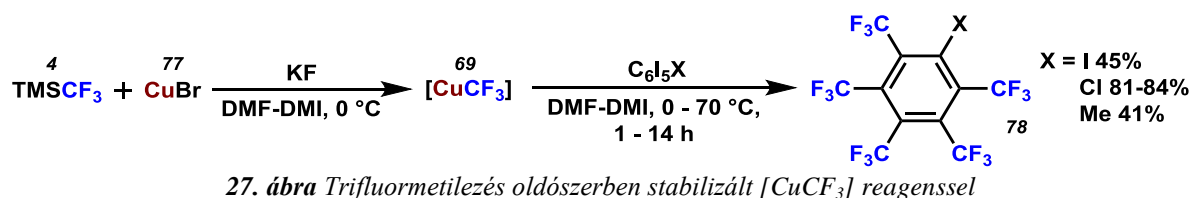


26. ábra Trifluormetilezés oldószerrel stabilizált $CuCF_3$ segítségével

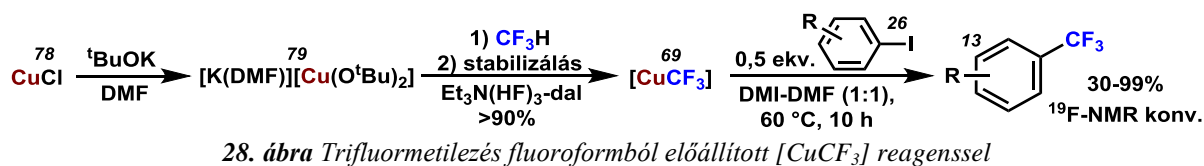
Az oldószer által stabilizált $CuCF_3$ (**69**) magas hőmérsékleten reagált az aril-jodidokkal, és jó kitermeléssel eredményezte a benzol és a piridin trifluormetilszármazékait⁴⁰ (**26. ábra, A**).

Weimers és Burton cink és kadmium trifluormetilszármazékaiból is előállított trifluormetilrezt, majd alacsonyabb hőmérsékleten, de hosszabb reakcióidővel trifluormetilezett aril-jodidokat DMF-HMPA oldószerkeverékben⁴¹ (**26. ábra, B**). Kolomeitsev és kollégái $TMSCF_3$ (**4**) és réz(I)-bromid (**77**) kálium-fluoridos reakciójában állítottak elő $CuCF_3$ -t (**69**) és a

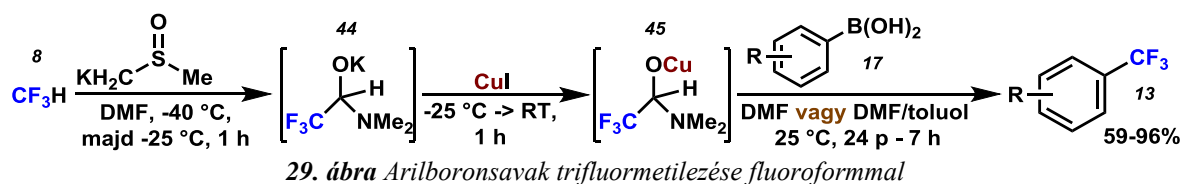
rákkeltő hatású HMPA-t is lecserélték dimetilimidazolidinon (DMI) oldószerre. A ^{19}F -NMR vizsgálatok alapján megállapították, hogy az oldószerben stabilizált $[\text{CuCF}_3]$ reagens három vegyületből álló keverék (CuCF_3 , $\text{Cu}[\text{Cu}(\text{CF}_3)_2]$, $\text{Cu}[\text{Cu}(\text{CF}_3)_4]$), és azt tapasztalták, hogy az elegyben két nap után az oxidáció révén a Cu(III) komplex ($\text{Cu}[\text{Cu}(\text{CF}_3)_4]$) mennyisége megnőtt.⁴² A $[\text{CuCF}_3]$ tartalmú reakcióelegyeket **78** származékaival reagáltatva közepes illetve jó kitermelésekkel kaptak pertrifluorometilezett benzolszármazékokat (**27. ábra**).



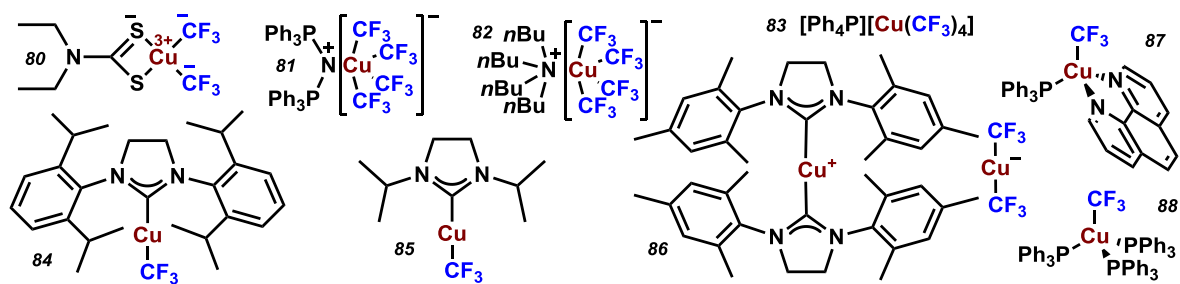
Grushin kutatócsoportjában két hasonló trifluorometil-réz generálására alkalmas eljárást is kidolgoztak. Az egyik (**28. ábra**)⁴³ eljárásban réz(I)-kloridból (**78**) indultak ki és kálium-*tert*-butilát illetve DMF oldószer segítségével komplexálták a rezet (**79**), majd ebbe az elegybe buborékkoltatták a fluoroformot, és a keletkező $[\text{CuCF}_3]$ -et trietilamin-hidrogénflouriddal stabilizálva jó konverzióval állítottak elő trifluorometilszármazékokat (**13**) aril-jodidokból (**26**).



A másik reakcióban (**29. ábra**)⁴⁴ lényegében Folléas eljárásának továbbfejlesztéseként a fluoroformból DMF-ban aminoalkoholátot (**44**) és ezt réz(I)-jodiddal reagáltatva rézalkoholátot (**45**) képeztek. Ennek bomlásakor keletkező CuCF_3 (**69**), szobahőmérsékleten és védőgáz nélkül, levegőn is képes trifluorometilezni az aril-boronsavakat (**17**) jó kitermeléssel.



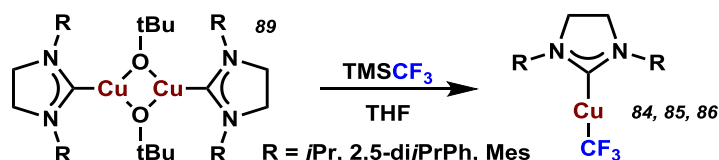
Az első stabil CuCF_3 tartalmú komplexet a bisz(trifluorometil)(*N,N*-dietilditiokarbamát)-réz(III) (**80**) formájában Beanzinger és munkatársai állították elő⁴⁵ (**30. ábra**).



30. ábra CuCF_3 komplexek

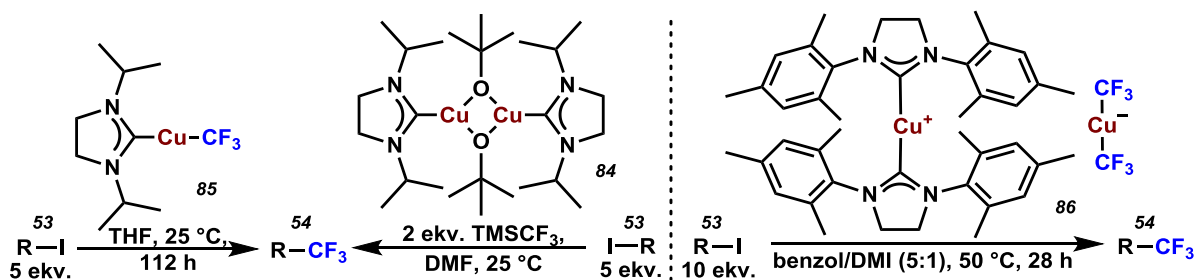
Ezt további két tetrakisz-trifluorometilréz-foszfán komplex (81, 83) és egy tetrakisz-trifluorometilréz-tetrabutil-ammónium komplex (82) előállítását követte⁴⁶ (30. ábra).

Vicic és munkatársai írták le elsőként a CuCF_3 nukleofil heterociklusos karbénekkel (NHC) alkotott stabil komplexét 2008-ban. A nitrogéneken szimmetrikusan helyettesített NHC-réz-*terc*-butoxid komplexeit THF-ben TMSCF_3 -mal reagáltatva jó kitermeléssel kapták a 84⁴⁷, 85⁴⁸ és 86⁴⁹ komplexeket (31. ábra).



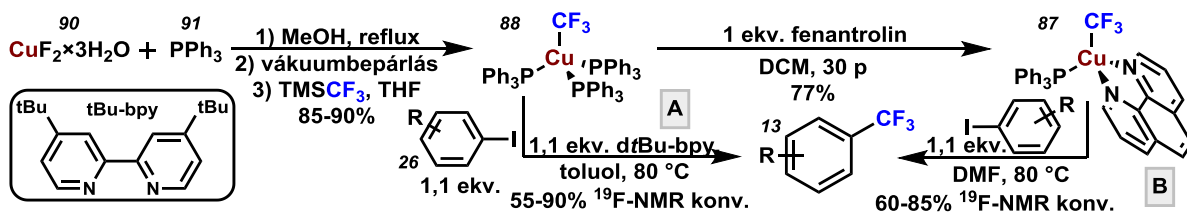
31. ábra Trifluorometil-réz-NHC komplexek előállítása

Az oldószerben stabilizált $[\text{CuCF}_3]$ reagensen kívül az izolálható, stabil trifluorometilezési reakciókban történő alkalmazhatóságát is vizsgálták, és közel teljes konverziókat értek el DMF ill. DMI oldószerekben. A trifluorometilezett aromás származékokat 90% fölötti kitermelésekkel izolálták^{48,49} (32. ábra).



32. ábra Trifluorometilezés NHC-réz komplexekkel

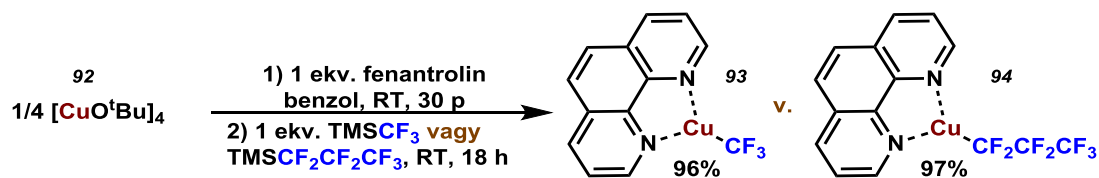
Grushin kutatócsoportjában réz(II)-fluoridból (90) állítottak elő új réz(III)-foszfán (88) komplexet, amit tovább alakítva fenantrolin komplexhez (87) jutottak (33. ábra).⁵⁰



33. ábra Trifluorometil-réz-foszfán komplexek előállítása

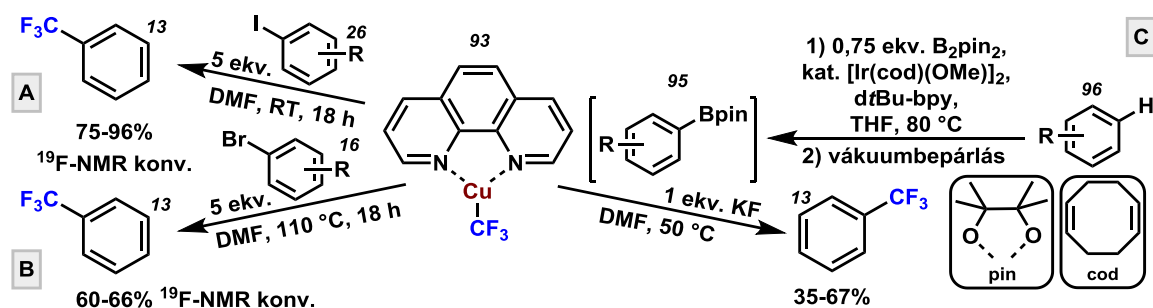
A két réz(III)foszfán komplexet aril-jodidok (**26**) trifluormetilezési reakciójában vizsgálták (**33. ábra**). Megmutatták a 60-90%-os ^{19}F -NMR konverziók meghatározásával, hogy az alkalmazott kétfogú nitrogénligandum növeli a komplexek aktivitását.⁵⁰

Hartwig és munkatársai foszfán ligandum nélkül készítették fenantrolin-réz(III)-trifluormetil (**93**) és fenantrolin-réz(III)-perfluor-propil (**94**) komplexeket (**34. ábra**). Szintén vizsgálták a réz-fenantrolin komplex trifluormetilező képességét, és azt találták, hogy aril-jodidokkal szobahőmérsékleten teljes konverzió érhető el (**35. ábra, A**).



34. ábra Trifluormetil-réz-fenantrolin komplex előállítása

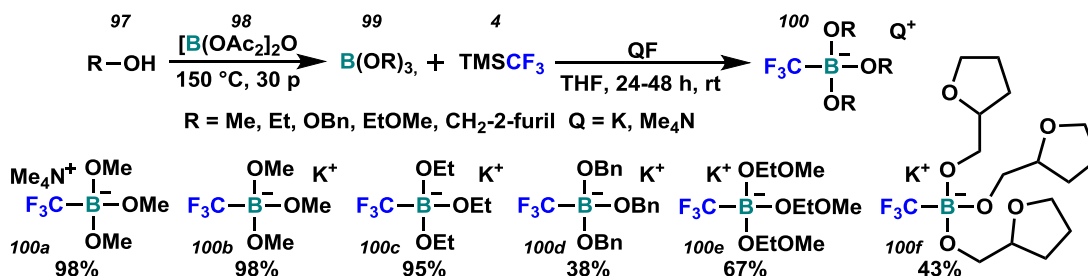
Azonban aril-bromidok (**16**) esetén azonos idő alatt a 110 °C-os forralás hatására is csak 60%-os konverzió érhető el⁵¹ (**35. ábra, B**). Azonban a kitermelés akkor is csak alig haladta meg a 60%-ot, amikor aromás vegyületekből (**96**) *in situ* generáltak aril-boronsav- pinakolésztereket (**95**), és ezeket reagáltatták a **93** komplex-szel⁵² (**35. ábra C**).



35. ábra Trifluormetilezés trifluormetilrész-fenantrolin komplex segítségével

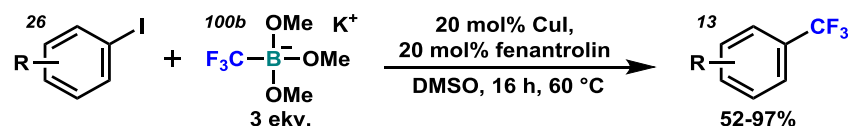
2.2.1.8. Kálium-trifluormetil-trimetilborát

A trifluormetil-trimetil- és -triethylborátokat TMSCF_3 -ból és a megfelelő alkil-borátból 2003-ban két kutatócsoportban is előállították jó kitermeléssel⁵³ (**36. ábra, 100a-c**).



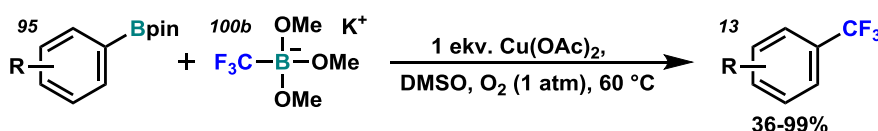
36. ábra Trifluormetil-alkilborátok előállítása

Trifluormetilező reagensként néhány évvel később, Gooßen és munkatársai használták először, akik további kálium-trifluormetil-trialkylborátokat is előállítottak (**36. ábra, 100d-f**). A frissen előállított **100b** só katalitikus mennyiségű rézzel⁵⁴ aril-jodidok (**26**) trifluormetilezésére alkalmas jó kitermeléssel. A borátsóból ugyan három ekvivalens szükséges a hatékony átalakításhoz, ám az előállításához szükséges TMSCF₃ – bár bomlékonyabb – lényegesen olcsóbb reagens, mint a TESCF₃, melyet a borátsó helyett Amii és munkatársai használtak rézkatalizált trifluormetilezési reakcióban (**37. ábra**).



37. ábra Rézkatalizált trifluormetilezés trifluormetil-trimetilborát kálium sójával

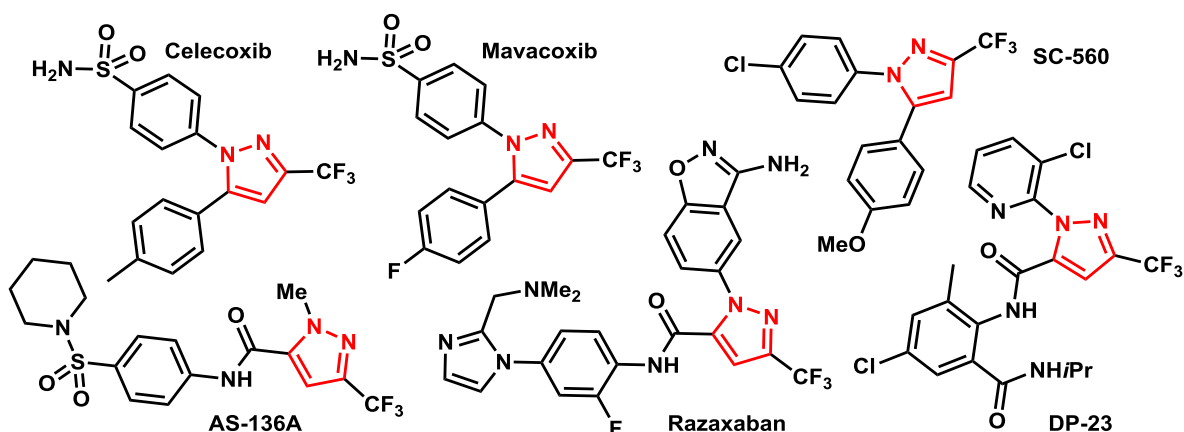
Egy évvel később K[B(OMe)₃CF₃] (**100b**) és ekvivalens réz(II)-acetát segítségével arilboronsav-pinakolátok (**95**) trifluormetilezését is megvalósították oxigén atmoszférában közepes ill. jó kitermeléssel⁵⁵ (**38. ábra**).



38. ábra Aromás-bórpinakolátok trifluormetilezése trifluormetil-trimetilborát káliumsójával

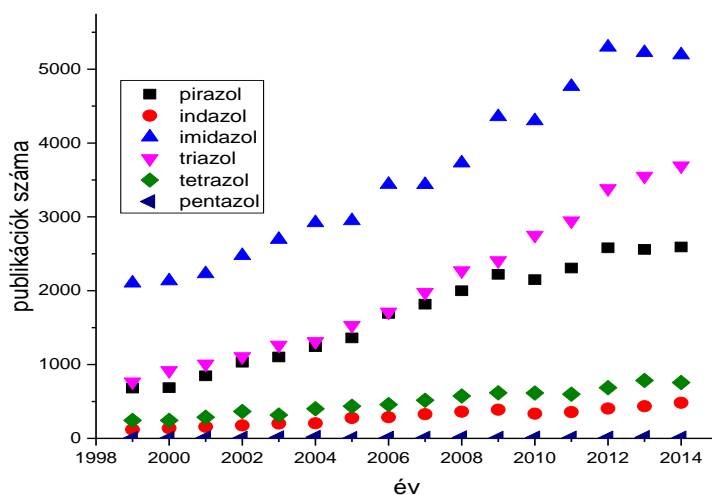
2.3. Pirazolok szintézise és funkcionálizálása

A pirazol öttagú két nitrogén heteroatomot tartalmazó aromás vegyület. Az azolok családján belül a diazolok közé tartozik. Bár a pirazol nem, de egyes származékai előfordulnak a természetben, és szerkezetéből adódóan szintetikusan előállított származékai a növényvédő- és gyógyszeriparban is nagy jelentőségűek.⁵⁶ A pirazolok származékait a polimer kémia, a kozmetikai- és színezékipar is használja, és egyes származékok stabilizátorok vagy folyadék-kristályok alkotóelemei. Az *N*-aryl-pirazolok származékai a gyógyszeripar számára fontosak, mert a ciklooxygenáz-2 (COX-2) és a protein-kináz enzimek inhibitorai a gyulladáscsökkentő Celecoxib és Mavacoxib (**39. ábra**).^{56a,b} A Razaxaban és az AS-136A vírusellenes szerek,^{56c,d} a DP-23 rovarölő,^{56e} az SC-560 tumorgátló hatású vegyületek.^{56f}



39. ábra Biológiai hatású pirazolszármazékok⁵⁶

Az előállított pirazolszármazékok száma – az imidazol- és triazolszármazékokhoz hasonlóan – a 2000-es évekkel kezdődően jelentősen megnövekedett a többi azolhoz képest (1. grafikon).



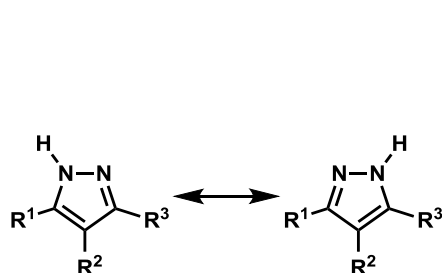
1. grafikon A 2000-es években a különböző azolokkal megjelent publikációk számának összehasonlítása

Az első összefoglaló könyvet a pirazolokról és reaktivitásukról 1966-ban Kost és Grandberg írták⁵⁷, majd több áttekintő mű is született az évek során. A két legfrissebb Fustero és munkatársai⁵⁸ által készített összefoglalás a 2000 és 2010 között eltelt 10 év pirazolkémiai kutatásairól, valamint Elguero és szerzőtársai a Modern Heterocyclic Chemistry öttagú heterociklusok fejezetének első, Pirazolok című fejezete.⁵⁹

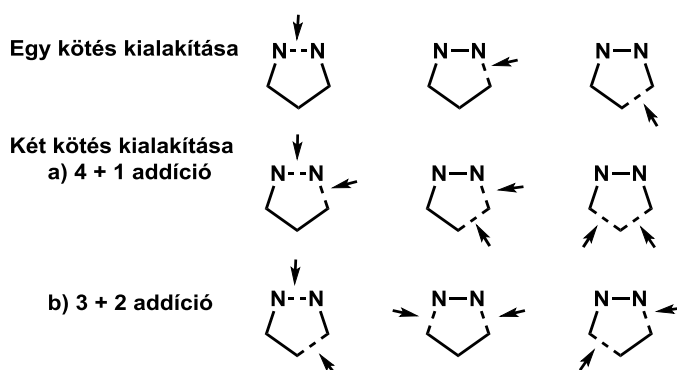
2.3.1. A pirazolok előállításai reakciói

A pirazolgyűrű egyaránt kialakítható cikloaddíciós és gyűrűzárási reakcióval is (40. ábra).⁵⁹ A lehetőségek közül az 1,3-cikloaddíciós reakció a leggyakrabban alkalmazott módszer. Ezen az úton azonban nem mindig kaphatunk egységes terméket, mert izomer elegy

keletkezhet a pirazolgyűrű nitrogénjeinek tautomériája okán (**40. ábra**). A következő két alfejezet nyújt áttekintést a pirazolok előállításának reakcióiról.^{58,59}



40. ábra A pirazolgyűrű tautomériája

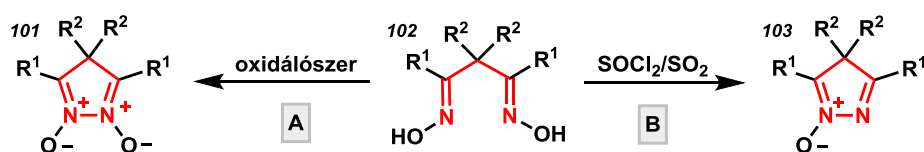


41. ábra A pirazolgyűrű kialakításának lehetőségei

2.3.1.1. Pirazolszintézis klasszikus körülmények között

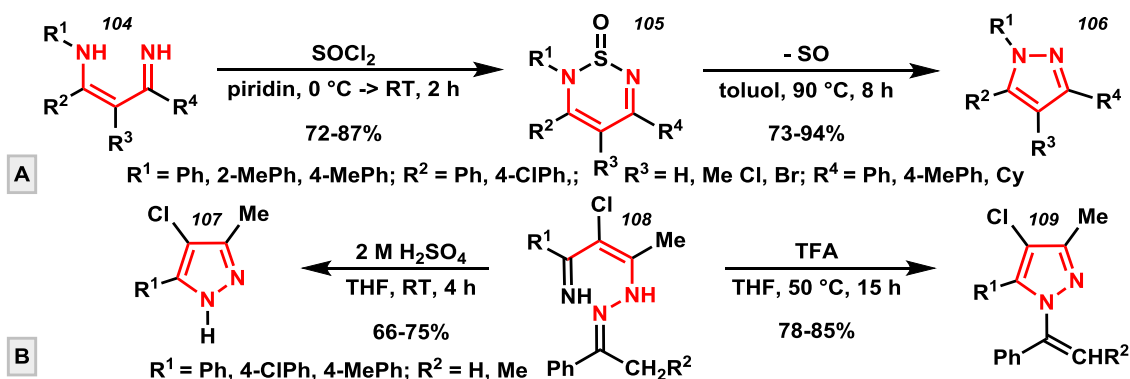
Pirazolok előállítása egy kötés kialakításával olyan ötnél több atomos, telítetlen kötések is tartalmazó vegyületekből lehetségesek, melyek legalább két nitrogénatomot tartalmaznak. Az ilyen vegyületek reakciói a kötést kialakító atomoktól függően a **41. ábra** szerint három csoportba sorolhatóak: N-N, C-N és C-C kötés kialakításával járó gyűrűzárási reakciók.

Pirazol N-oxidok dioximokból (**102**) oxidatív körülmények között állíthatók elő, különböző oxidálószerrel, mint például az ólom(IV)-acetát⁶⁰ vagy az *N*-bróm-acetamid.⁶¹ A gyűrűzárás során keletkező pirazol-1,2-dioxid (**101**) (**42. ábra, A**) különböző módokon tovább alakítható. A SOCl₂ jelenlétében végrehajtott gyűrűzárás során egy mól víz lép ki a dioximból és így pirazol-*N*-oxidhoz (**103**) juthatunk⁶² (**42. ábra, B**).



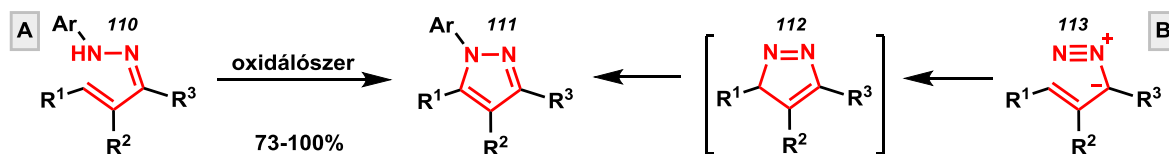
42. ábra Pirazol-*N*-oxidok előállítása 1,3-dioximokból

Megfelelően helyettesített iminekből (**104**) tionil-kloriddal tiadiazin-oxid (**105**) keletkezik, mely gyűrűszűkülés révén, kén-monoxid kilépéssel pirazolt (**106**) eredményez⁶³ (**43. ábra, A**). Imino-hidrazonból kénsavoldat és THF elegyével *N*-H-pirazolhoz, vízmentes THF-ben ekvimoláris mennyiségű trifluorecetsavval *N*-alkenilpirazolhoz jutunk⁶⁴ (**43. ábra B**).



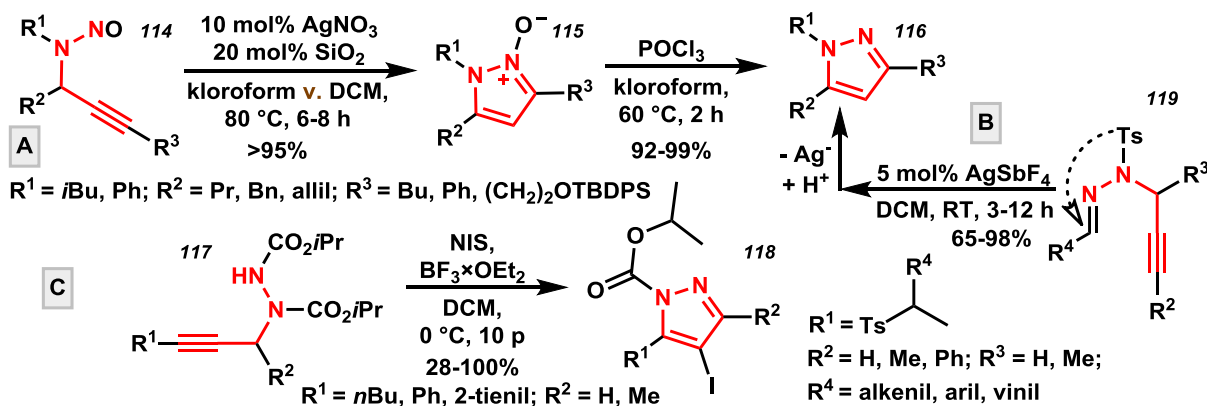
43. ábra Pirazol előállítása aminoiminből és iminohidrazonból

Kalkonokból és aril-hidrazinokból előállított alkenil-hidrazonok (**110**) oxidatív körülmények között, jó kitermeléssel pirazolgyűrűvé (**111**) zárhatóak, C-N kötés kialakulása közben. Megfelelő oxidálószer lehet az ólom-tetraacetát,⁶⁵ a MnO_2 ⁶⁶ vagy az 5-tiantrén-5-illium perklorát⁶⁷ (**44. ábra, A**). Diazoalkénből (**113**) 1,5-elektrociklizációval 3*H*-pirazonon (**112**) keresztül 1*H*-pirazolokhoz (**111**) juthatunk. A diazoalként etil-alkenilnitrozokarbamátból,⁶⁸ tozilhidrazon-származékból⁶⁹ vagy *N*-metoxi-piridaziniumsóból⁷⁰, esetleg etil-lítiumdiazoacetátból⁷¹ lehet előállítani (**44. ábra B**).



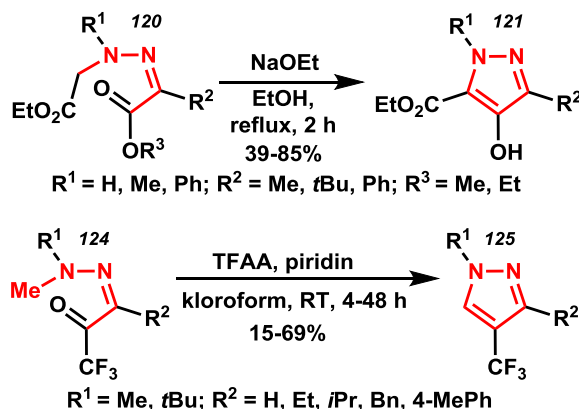
44. ábra Pirazol előállítása alkenil-hidrazonból és telítetlen diazovegyütből

Propargil-tozilhidrazonokat⁷² (**119**) propargil-hidrazidokat⁷³ (**117**) és propargil-nitrozamint (**114**)⁷⁴ is pirazol gyűrűvé lehet zární enyhe körülmények között katalitikus mennyiségű ezüst (**45. ábra, A és C**) vagy *N*-jód-szukcinimid (NIS) segítségével (**45. ábra, B**). Az így végzett gyűrűzárásban a jód molekula is hasznosul, és 4-jódpirazolszármazékok (**118**) keletkeznek.

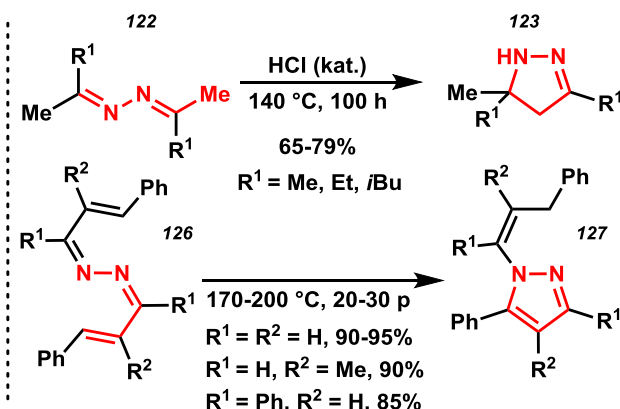


45. ábra Pirazolok előállítása propargil vegyületekből

C-C kötés kialakulása közben, Dieckmann kondenzációval β -ketohidrazonokból (**120**, **124**) nátrium-etiláttal etanolban forralva is lehet pirazolszármazékokat (**121**) előállítani jó ill. közepes kitermeléssel, ahogy **125** szobahőmérsékleten, kloroformban, trifluoecetsavanhidrid-piridin rendszerrel is (**46. ábra**) közepes kitermeléssel izolálható. Katalitikus mennyiségű sósav hozzáadásával jó kitermeléssel lehet pirazolokat (**123**, **127**) előállítani enonokból képzett hidrazonokból (**122**, **126**) kiindulva,⁷⁵ valamint más azinból is jó kitermeléssel állítható elő pirazol⁷⁶ (**47. ábra**).

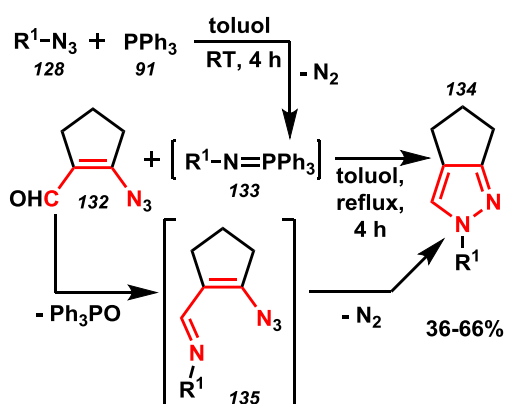


46. ábra Pirazolok előállítása β -ketohidrazonokból

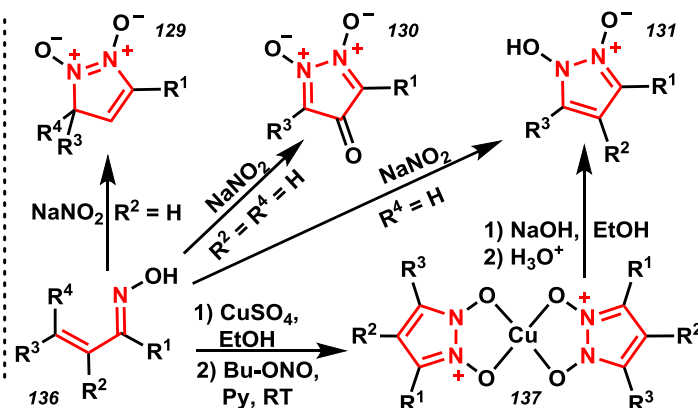


47. ábra Pirazolok előállítása enonszármazékokból

Pirazolok előállítására két kötés kialakításával egyaránt lehetőség van az alább bemutatásra kerülő 1,4- és 1,3-cikloaddíciós reakciókban (**41. ábra**). 1,4-Cikloaddíciós reakcióban, egy C-N és egy N-N kötés kialakításával lehetséges a kívánt pirazol gyűrűs vegyületet előállítani. Ezt a szintetikus megközelítést alkalmazva, Staudinger-reakcióban keletkező iminoazidok (**133**) toluolban főzve nitrogén kilépése közben pirazol (**134**) gyűrűvé záródnak⁷⁷ (**48. ábra**). Az α - β telítetlen oximok (**135**) helyettesítőiktől függően képeznek pirazolokat (**129**, **130**, **131**) nátrium-nitrittel reagáltatva.⁷⁸ Ha a pirazolképzést butilnitrittel, piridinben, réz jelenlétében végezzük, a **136** rézkomplexéhez jutunk a megfelelő oximból kiindulva⁷⁹ (**49. ábra**).

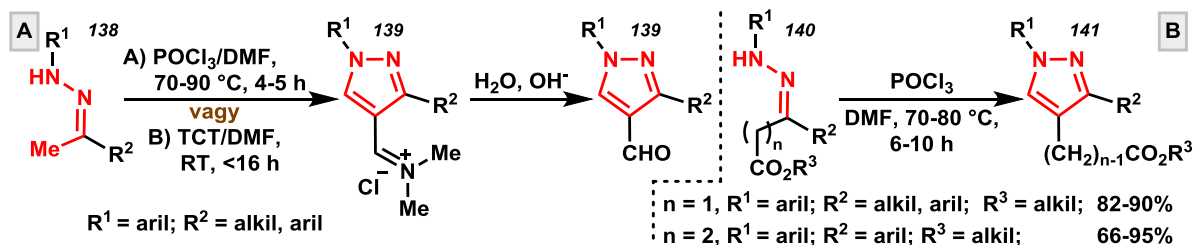


48. ábra Pirazol előállítása azido-karbaldehidok és iminofoszfóránok reakciójában



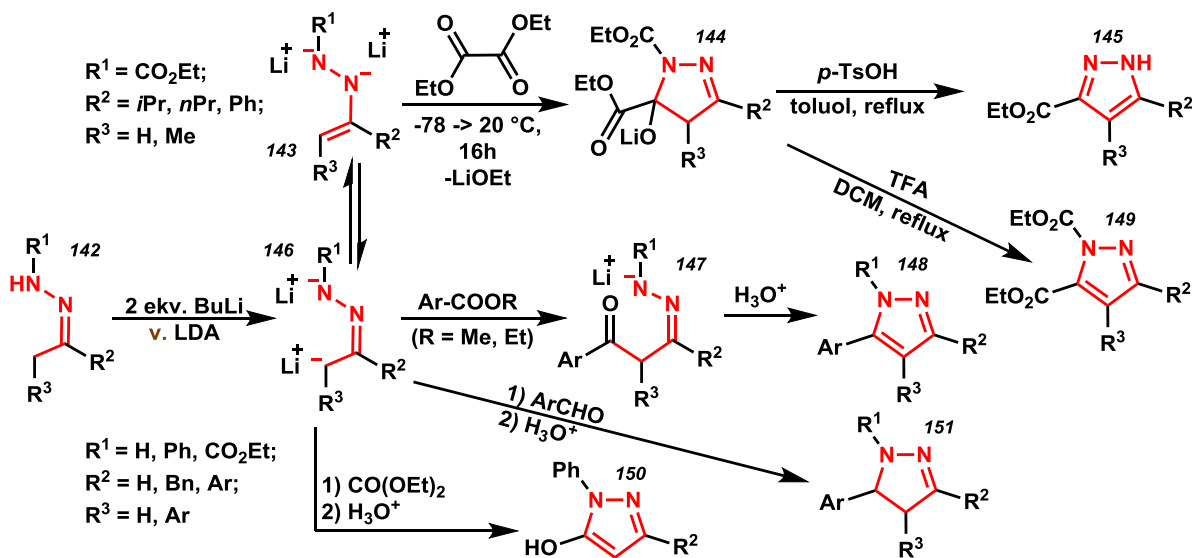
49. ábra α - β telítetlen oximok gyűrűzárása

1,4-Cikloaddíciós reakcióban, egy C-N és egy C-C kötés kialakításával metil-keto-hidrazonok (**138**) Vilsmeier–Haack formilezésével pirazol-4-karbaldehidekhez (**139**) jutunk⁸⁰ (**50. ábra**). A teljes átalakuláshoz szükséges 4-5 órás reakcióidő mikrohullámú reaktorban 35-50 percre csökkenthető.⁸¹ A foszforil-klorid helyett pedig triklórcianúrsavklorid (2,4,6-triklór-1,3,5-triazin, TCT) használható enyhébb reakciókörülmények között⁸² (**50. ábra**).



50. ábra Pirazolok előállítása Vilsmeier–Haack formilezéssel (A) és β - ill. γ -ketoészter-hidrazonból (B)

Hasonló körülmények között a β - és a γ -ketoészterek arilhidrazonjaiból (**140**) is előállíthatók a megfelelő pirazolok (**141**)⁸³ (**50. ábra, B**).

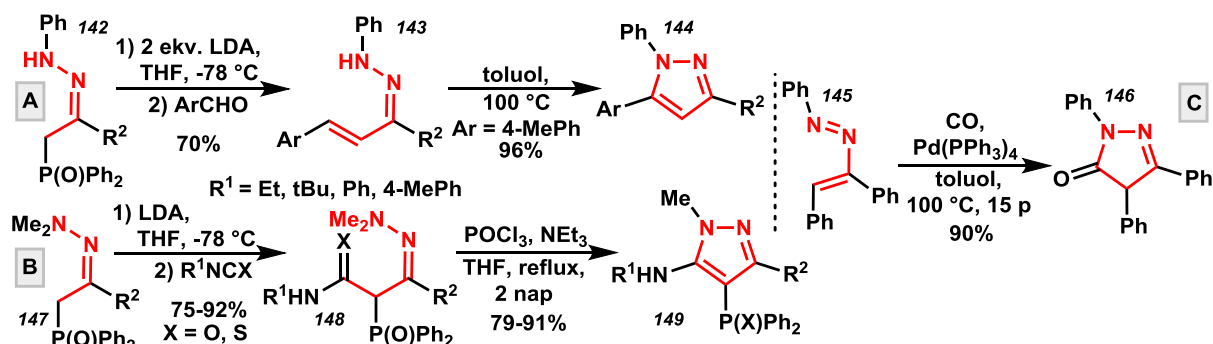


51. ábra Pirazol előállítása lítiált hidrazonokból

Hidrazonok lítium sóiból (**143**, **146**) alacsony hőmérsékleten könnyedén lehet pirazolokhoz jutni.⁸⁴ (**51. ábra**) A lítiált hidrazonnal számos elektrofil reagáltatható (például: észterek,⁸⁵ savkloridok^{86,87}, nitrilek⁸⁸, aminok⁸⁶, aldehidek⁸⁹ vagy dietil-karbonát⁹⁰ ill. dietil-oxalát⁹¹), és a savkatalizált gyűrűzárással különféle pirazolok képződnek az alkalmazott savtól függően (**145**, **149**).⁹¹

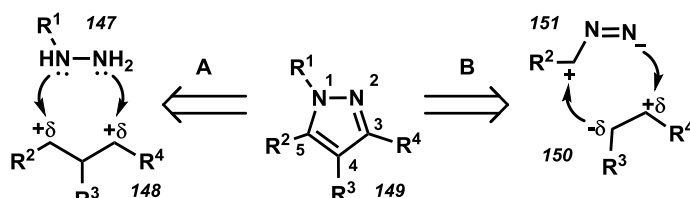
A lítiált *N*-fenil- α -foszfinilhidrazonokból kiindulva is lehetőség van pirazolszármazékokat (**144**) előállítani helyettesített aromás aldehyd felhasználásával 100 °C-on toluolban (**52. ábra, A**).⁹² Hasonló módon az *N*-dimetil- α -foszfinilhidrazonokból (**147**) izocianátokkal vagy

izotiocianátokkal is kialakítható a **149**-es számmal jelölt pirazol váz (**52. ábra, B**).⁹³ Diazabutén (**145**) toluolos oldatában 1-10 mol% palládium(0) katalizátor jelenlétében 100 °C-on szén-monoxid atmoszférában (1-2 atm) 15 perc alatt jó kitermeléssel trifenil-pirazolonhoz (**146**) jutunk⁹⁴ (**52. ábra, C**).



52. ábra Pirazol előállítása *N*-dimetil- α -foszfinilhidrazonokból és trifenil-diazabuténből

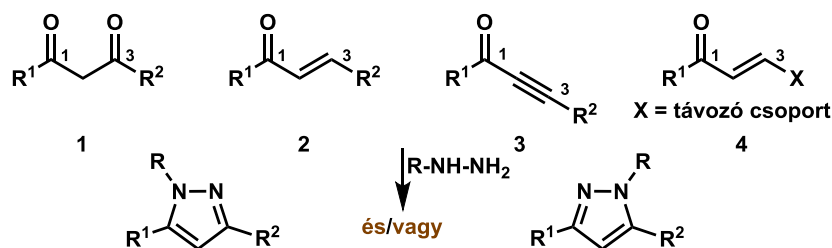
A pirazolgyűrű hatékony kialakítására kínálnak lehetőséget [3+2] ciklokondenzációs és ciklodaddíciós reakciók is (**53. ábra**).



53. ábra A pirazol retroszintetikus analízise ciklokondenzációs (A) és ciklodaddíciós (B) úton

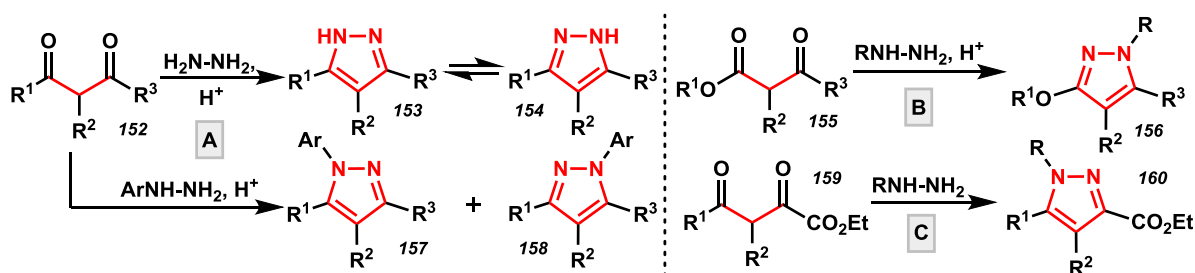
A **53. ábrán** feltüntetett két reakciótípus a leggyakrabban alkalmazott szintetikus stratégia pirazolok előállítására. Az átalakításhoz szükséges hidrazint – mint rakéta hajtóanyagot – nagy mennyiségben állítják elő, valamint sokféle hidrazin és hidrazonszármazék kapható a kereskedelemben. Ezen reagensekkel elvégezhető reakciók részletes elemzését jelen dolgozat keretei nem teszik lehetővé, így a következő alfejezet csak reakcióutakat mutat majd be.

A 3+2 ciklokondenzációs reakciókban hidrazin és helyettesített származékai reagálnak 1,3-diektorfilekkel, melyek lehetnek dikarbonil vegyületek (**54. ábra, 1**), α,β -telítetlen karbonil vegyületek (**54. ábra, 2, 3**) és β -énaminonok vagy egyéb jó távozócsoporttal rendelkező telítetlen karbonil vegyületek (**54. ábra, 4**). A két szomszédos nitrogénnek köszönhetően a pirazolok tautomer elegye keletkezhet, amit a pirazolszintézis tervezésekor érdemes figyelembe venni, ha R¹ és R² csoport nem azonos.⁵⁸



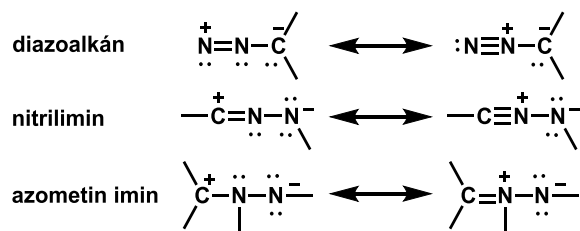
54. ábra Pirazolgyűrű kialakítása 3+2 ciklokondenzációval

A dikarbonil vegyületek (54. ábra, 1) további három csoportra oszthatók. Úgymint 1,3-diketonok (152), melyek hidrazinnal reagáltatva N-H-pirazolokat, aril-hidrazinokkal N-aril-pirazolokat eredményez (55. ábra, A), β -ketoészterek (155) és 1,3-diketoészterek (159), amelyek hidrazidokkal szintén pirazolokat eredményeznek (55. ábra, B és C). Pirazolok szintézisére történő alkalmazásukról több összefoglaló cikk is megjelent.^{58,95}



55. ábra Pirazol szintézisek 3+2 ciklokondenzációval

A 3+2-es cikloaddícióban 1-3 dipoláris molekulák (diazóalkánok,⁹⁶ nitrilimine⁹⁷ vagy azometin-iminek⁹⁸) (56. ábra) reagálnak dipolarofilekkel (alkinekkel vagy enaminokkal és enoléterekkel). Enyhe körülmények között gyorsan, jó kitermeléssel adják a megfelelő pirazolokat (53. ábra, B). Nem-szimmetrikus dipolarofilek esetén is keletkezhetnek izomerek.

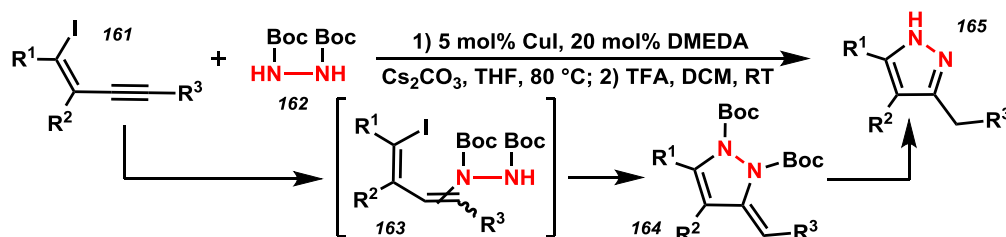


56. ábra 1-3 dipólus molekulák

2.3.1.2. Pirazolok szintézise rézkatalizált átalakításokban

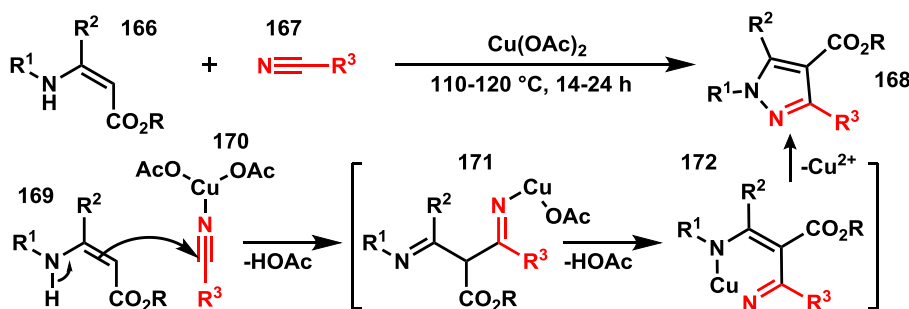
A számos pirazolszintézist leíró cikk közül csak nagyon kevés foglalkozik rézkatalizált eljárásokkal. Példaként említhető Buchwald és munkatársai által 2006-ban kidolgozott eljárás, amely pirazolok dominó-reakcióban történő előállítását és védőcsoport eltávolítását valósította meg.⁹⁹ Az általuk feltételezett mechanizmus szerint először a kétszeresen védett hidrazon (162) a deprotonálódást követően a telítetlen jódvegyület (161) hármas kötése

adicionál (**163**), majd a jódtávózását követően kialakuló diBoc-pirazolilszármazék (**164**), trifluor-ecetsavas védőcsoport eltávolítását követően kialakul a helyettesített N-H pirazol (**165**).
57. ábra, **165**).



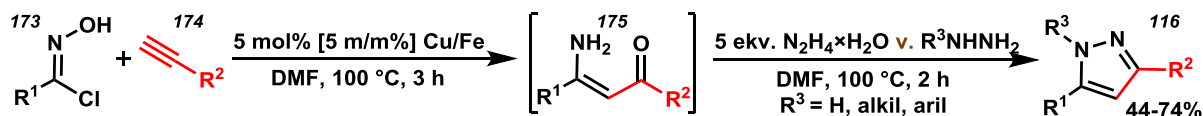
57. ábra Pirazolok előállítása diBoc-hidrazonnal

Egy másik példa Glorius 2010-ben megjelent munkája, melyben 4-pirazolil-karbonsavszármazékok előállításáról számolt be. Az énaminek (**166**) és nitrilek (**167**) rézkatalizált, oxidatív reakcióban először C-C, majd N-N kötés kialakításával hozzák létre a pirazolgyűrűt (**168**) magas hőmérsékleten, jó kitermeléssel¹⁰⁰ (**58. ábra**).



58. ábra 4-pirazolil-karbonsavszármazékok előállítása

A harmadik példa kollégám dr. Kovács Szabolcs munkája, aki 2013-ban megjelent cikkében számolt be arról, hogy réz bevonatú vasporral egy-üst eljárásban állított elő β -aminoenonokon (**175**) keresztül pirazolokat (**116**). Ha a hidrazin-hidrátot alkil- vagy aril-hidrazonra cseréljük, szintén jó kitermeléssel és funkciós csoport toleranciával kaphatunk különféle helyettesített pirazolokat¹⁰¹ (**59. ábra**).

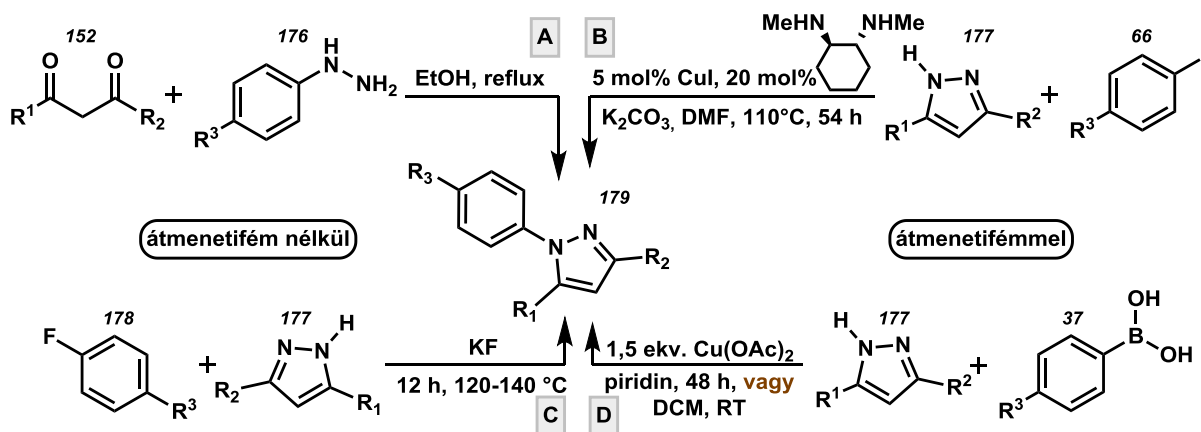


59. ábra Pirazolok előállítása klór-oximbokból kiindulva

2.3.2. Pirazolok N-arilezési reakciói

Az N-arilpirazolok előállítása két eltérő szintetikus megközelítés alapján lehetséges. Az egyik lehetőség az előző fejezetben tárgyalt szintézis, amelyben a pirazolgyűrűt N-aril-

hidrazinból (176) alakítjuk ki (60. ábra. A).¹⁰² A másik lehetőség szerint a kész pirazolgyűrű nitrogénen történő arilezésével alakítható ki a célmolekula.



60. ábra N-aril-pirazolok előállítási lehetőségei

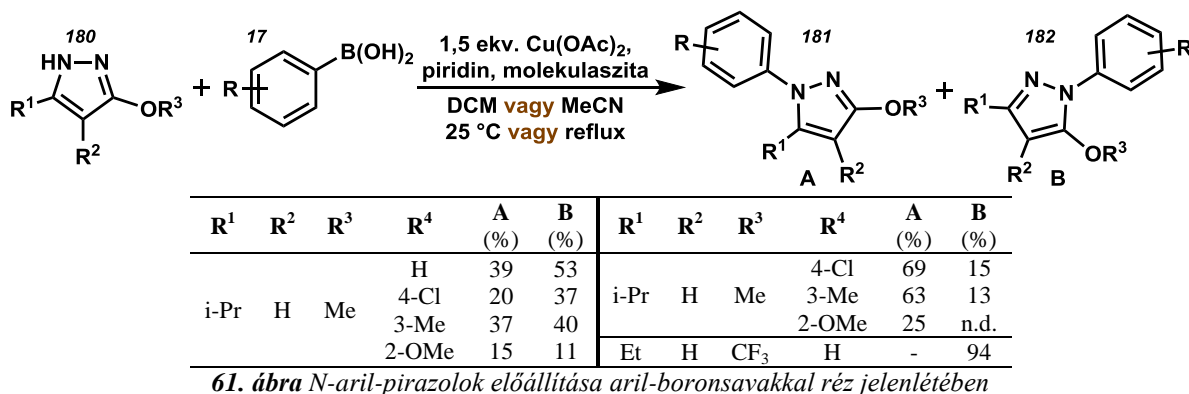
A pirazolok *N*-arilezési reakciói további két csoportra oszthatók. Így megkülönböztethetők átmenetifém-mentes, nukleofil szubsztitúciós reakciók (60. ábra, C)¹⁰³ és katalitikus (60. ábra, B)¹⁰⁴ vagy reagens mennyiségű (60. ábra, D)¹⁰⁵ átmenetifém segítségével – elsősorban réz – által kivitelezett arilezési reakciói.

2.3.2.1. Pirazolok *N*-arilezése átmenetifém nélkül

A pirazolok *N*-arilezése nukleofil szubsztitúcióval – hasonlóan más heteroaromás vegyületekhez – régóta vizsgálatok tárgyát képezi.¹⁰⁶ A nukleofil szubsztitúciós reakció magas hőmérsékleten, bázis és a megfelelő arilhalogenid segítségével könnyen kivitelezhető. Az átalakításhoz szükséges magas hőmérséklet azonban problémákat okozhat. A szintézis körülményei alatt a deprotonált pirazolgyűrű is tautomerizálódhat, így számolni kell izomer termékelegy keletkezésével. Ezért a módszer hatékonyan csak szimmetrikusan helyettesített pirazolok szintézisére alkalmas. A legtöbb ilyen témában megjelent publikációban is szubsztituátlan vagy szimmetrikusan helyettesített pirazolok arilezéséről számoltak be.¹⁰⁶ A reakcióban kiindulási anyagként alkalmazott aril-halogenid általában aril-fluorid^{103,107} vagy aril-klorid¹⁰⁶, azonban a szubsztitúció megvalósítható aril-bromidokkal¹⁰⁸ és -jodidokkal^{108,109} is. A reakcióban bázisként leggyakrabban kálium-hidroxidot, kálium-*terc*-butilátot¹⁰⁷, kálium-fluoridot¹⁰³ alkalmazzák (60. ábra, C).

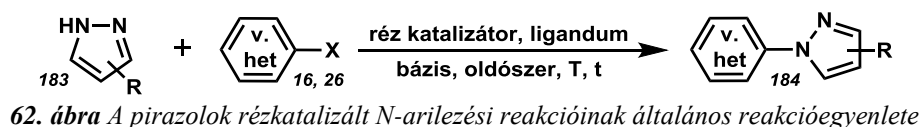
2.3.2.2. Pirazolok *N*-arilezése átmenetifémek segítségével

A pirazolok esetében az Ullmann-reakció és ebből következően a réz a leginkább alkalmazott katalizátor az *N*-arilezési reakciók megvalósításánál. Az Ullman-reakció körülményei, az igen magas (200–210 °C) hőmérséklet és a sztöchiometrikus mennyiségű réz motiválhatják az egyes kutatókat olyan eljárások kifejlesztésére, melyek alacsonyabb hőmérsékleten (**61. ábra**)^{110,111} és katalitikus mennyiségű rézzel is hasonlóan jó kitermeléssel szolgáltatják a megfelelő *N*-aril-pirazolokat (**181**, **182**).¹¹²



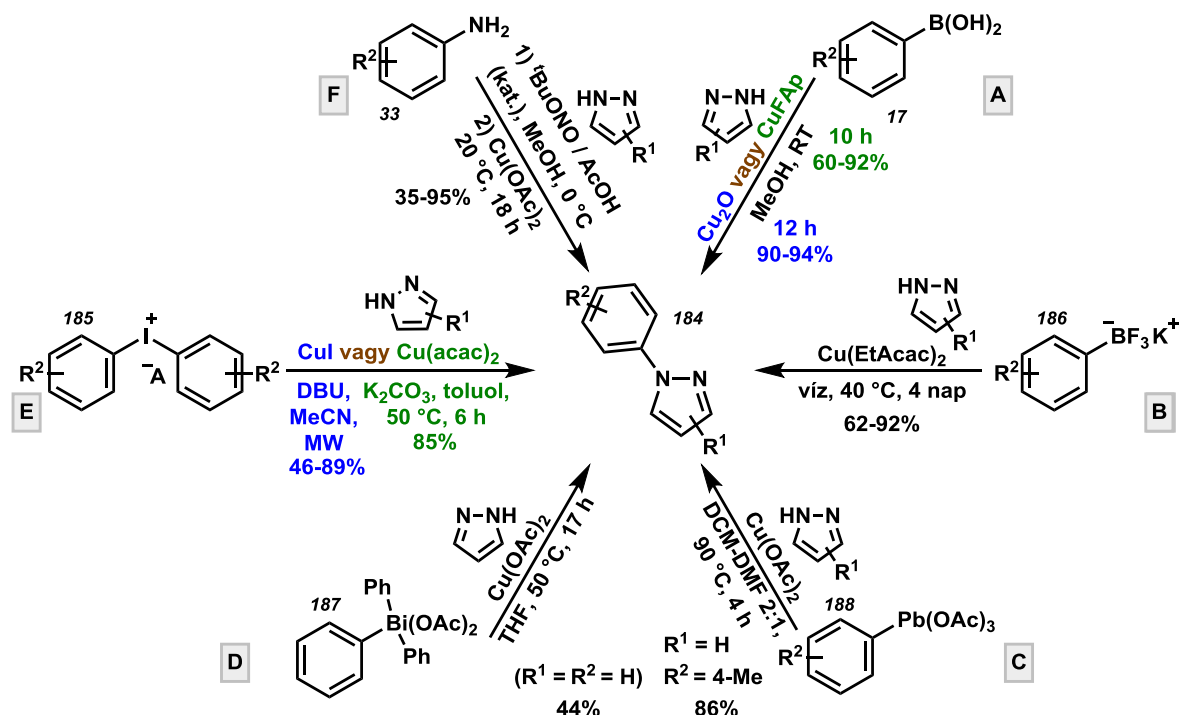
Sztöchiometrikus réz alkalmazása esetén is fennállhat a fémmentes körülmények között tapasztalható izomerizáció problémája, a regioszelektivitás több esetben tapasztalható hiánya. Erre példa a Chan-Lam reakció,¹¹³ melyet helyettesített pirazolok (**180**) *N*-arilezésére Guillou és munkatársai alkalmaztak¹¹⁰ (**61. ábra**).

Az *N*-aril-pirazolok előállítását katalitikus mennyiségű réz felhasználásával elsőként 2001-ben Buchwald illetve Taillefer írta le.¹¹⁴ Az azóta eltelt másfél évtizedben számos, kutatócsoport fejlesztett ki különböző rézkatalizált rendszereket, melyek közül számos ipari felhasználásra is alkalmassá válhatott. A rézkatalizált reakciókban aromás és heteroaromás vegyületek jód- és brómszármazékait használják a C-N kötés kialakítására. A C-I kötés könnyebben hasad, mint a C-Br, ezért a jódszármazékokkal enyhébb körülmények között nagyobb konverzióértékek érhetőek el. Fustero munkatársaival összefoglalta és részletesen tárgyalja a pirazolok (**183**) rézkatalizált *N*-arilezési reakcióit⁵⁸ (**62. ábra**).



A pirazolok *N*-arilezési reakcióiban a rézforrás általában réz(I)-jodid vagy réz(II)-oxid, a ligandum kétfogú, főleg nitrogéntartalmú ligandum, oldószerként pedig poláros aprotikus

közeget választanak, melyek közül a leggyakoribb a DMSO vagy DMF, esetenként acetonitril. A reakció hőmérséklete 25 és 110 °C között változik.

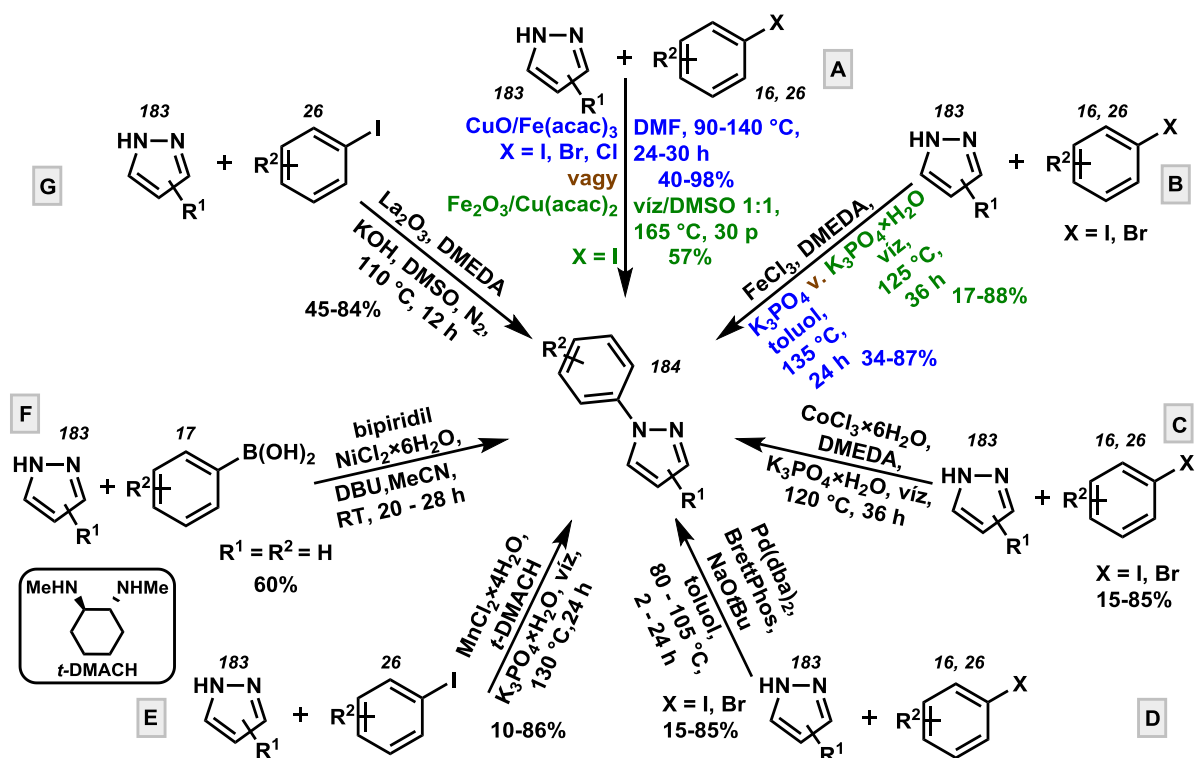


63. ábra Rézkatalizált pirazol N-arilezési reakciók

Az aril-halogenideken kívül más távozócsoporthal ellátott arilvegyületeket is kipróbáltak egyes kutatók, hogy pirazolok további *N*-arilezését valósítsák meg. Például az aril-triflátokkal végrehajtott reakciókban az aril-triflátok reaktivitása az aril-bromidok és aril-jodidok reaktivitása között helyezkedik el. Továbbá az aril-boronsavakkal (17) is állítottak elő nem szubsztituált és 3,5-dimetil-pirazolokból *N*-aril-pirazolokat¹¹⁵ (63. ábra, A). A pirazolok (184) az aril-boronsavak (17) mellett, rézkatalizált körülmények között aril-trifluoroborátok káliumsóival¹¹⁶ (63. ábra, (186), B), aril-ólom-diacetátokkal¹¹⁷ (63. ábra, (188), C), triaril-bizmut-diacetátokkal¹¹⁸ (63. ábra, (187), D) és diariljodóniumsókkal^{119,120} (63. ábra, (185), E) is reagáltathatók. A közelmúltban aril-diazóniumsókkal is sikeresen *N*-arileztek különböző funkciós csoportokkal helyettesített pirazolszármazékokat. A legtöbbször a 3,5-diszubsztituált vagy a 4-es pozícióban helyettesített származékok átalakítását végezték el, elkerülve ezzel az izomerek keletkezését¹²¹ (63. ábra, F).

Egyes átalakításokban rézkatalizátor mellett segédkatalizátorként vas(III) vegyületeket is alkalmaztak a pirazolok (183) *N*-arilezésénél¹²² (64. ábra, A). A további vizsgálatok során kiderült, hogy a vas a réz jelenléte nélkül is alkalmas katalizátora a reakciónak és kálium-foszfát bázis és DMEDA ligandum jelenlétében is jó kitermeléssel szolgáltatta a megfelelő *N*-

aril-pirazolokat¹²³ (**64. ábra B**). A további átmenetifémek közül a mangán¹²⁴ (**C**), a kobalt¹²⁵ (**D**), a nikkel¹²⁶ (**E**), a palládium¹²⁷ (**F**) és a lantán¹²⁸ (**G**) is alkalmas katalizátornak mutatkozott az arilezési reakcióban. Bár ez utóbbi esetben Buchwaldnak és kollégájának kétsége merült fel a La_2O_3 tisztaságát illetően az esetleges rézszennyezők okán.¹²⁹



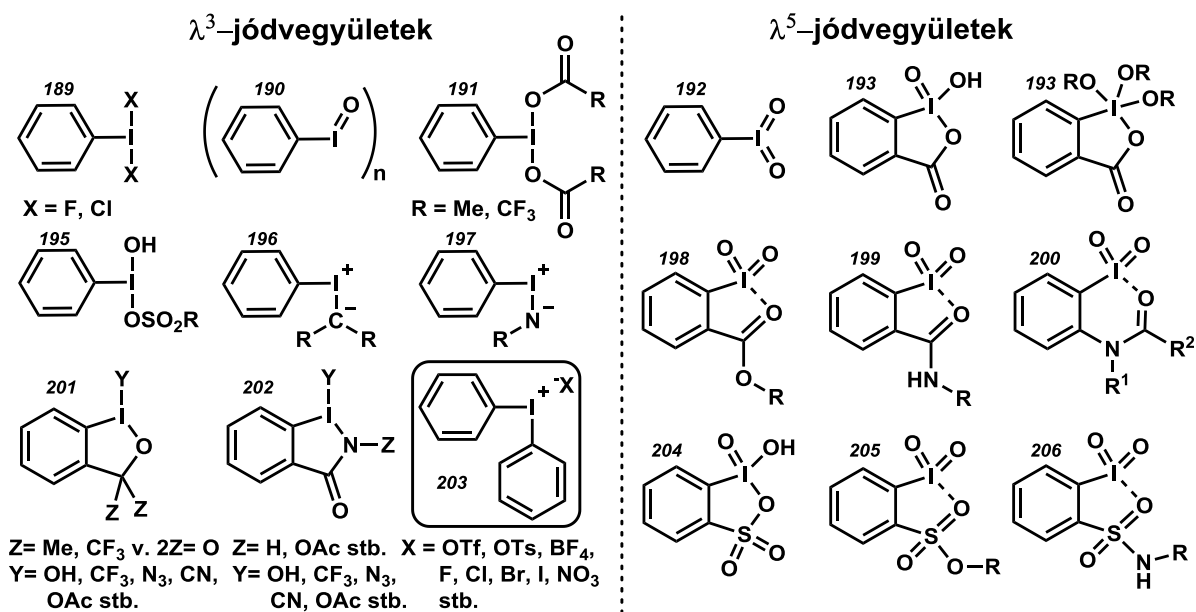
64. ábra N-arilezési reakciók különböző átmenetifémekkel

2.4. Diariljodóniumsók szerkezete, reaktivitása és alkalmazásai szerves kémiai átalakításokban

A diariljodóniumsók a hipervalens jódvegyületek családjába tartozó, nagy reaktivitással rendelkező vegyületek. 1894-es felfedezésük¹³⁰ óta, vizsgálják a szerkezetüket, reakcióikat és alkalmazhatóságukat a szintetikus szerves kémiában. A hipervalencia fogalmát 1969-ben vezették be az V-VII. főcsoportbeli elemek olyan vegyületeire, melyek központi atomjának vegyértékhéjain több elektron is lehet, mint amennyi az oktett szabály megenged. Az ilyen, általában 4-elektronos-3-centrumú kötést is tartalmazó vegyületeket hipervalens vegyületeknek nevezik.¹³¹

2.6.1. A diariljódóniumsók szerkezete és reaktivitása

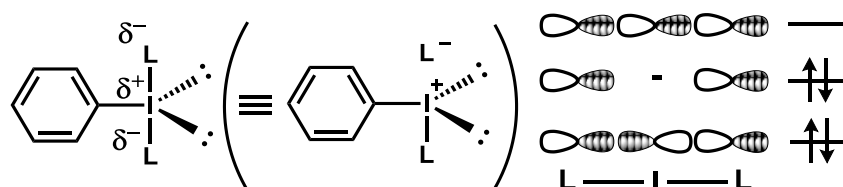
A hipervalens kötést tartalmazó jódvegyületek, így diariljódóniumsók előállítására is számos módszert dolgoztak ki az elmúlt évszázadban, azonban szintetikus átalakításokban történő felhasználásukra csak az 1950-es évektől kezdve van példa. Az elmúlt évtizedekben a diariljódóniumsók számos szintetikus alkalmazása látott napvilágot. Alkalmazhatók C-H aktiválást követően átmenetifém-katalizált reakciókban, vagy átmenetifém jelenléte nélkül kivitelezett átalakításokban, karbonil vegyületek α -arilezésére, dehidrobenzolszármazékok előállítására, fenolok dearomatizálására és számos heteroatomot tartalmazó nukleofil arilezésére.¹³² Ezenkívül alkalmasak lehetnek dehidrobenzol előállítására és – gyors reakciójuknak köszönhetően – ^{18}F jelölésre.¹³³ A diariljódóniumsók aszimmetriás szintézisekben való felhasználása még gyerekcipőben jár, de az iparban már számos helyen polimerizációs reakciók fotoiniciátoraiként nyernek alkalmazást.¹³⁴ A hipervalens jódvegyületek között a diariljódóniumsók a λ^3 vegyületek közé tartoznak, ahol három kötő elektrópár kapcsolódik a központi jódatomhoz (**65. ábra**). A hipervalens jódvegyületek másik nagy csoportját az öt ligandummal rendelkező λ^5 vegyületek alkotják.



65. ábra λ^3 és λ^5 jódóniumsók

A diariljódóniumsók három ligandumából kettő egy-egy arilcsoport, mely lehet azonos vagy különféleképpen szubsztituált aromás vagy heteroaromás vegyület és a tulajdonképpeni harmadik ligandumot a só anionja képezi. Egyes vegyületek oldatban is megőrzik a **66. ábra**¹³⁵ bal oldalán látható T-alakú geometriájukat, amely a röntgenmérések alapján a diariljódónium-sókra szilárd állapotában jellemző geometria. Feltételezések szerint az oldó-

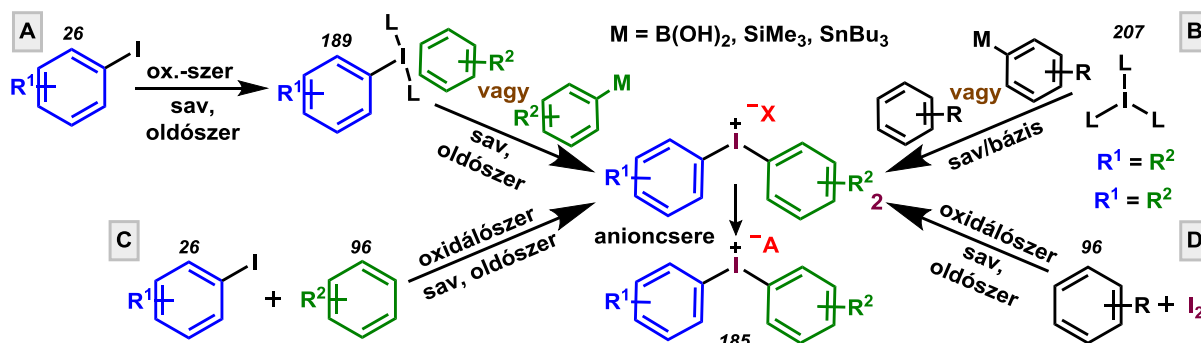
szertől és az anion nuklofilitásától függően az anion oldatban sem mindig disszociál teljesen. Ebben az elrendezésben az anion az egyik ligandum a jód mellett, ezért a IUPAC nomenklatura diaril- λ^3 -jodánnak nevezi az elterjedtebb és még használatban lévő, régi diariljodóniumsó elnevezéssel szemben.



66. ábra A diariljodóniumsók szerkezete

2.4.2.A diariljodóniumsók előállításának lehetőségei

Kezdetben a diariljodóniumsók előállítása két-három lépésből állt. Aril-jodidból (26) kiindulva az 1. lépés a jód oxidációja, majd az ezt követő hármas oxidációs állapotú jódvegyület izolálása volt. A 2. lépés az aromás molekulával (96) vagy fémorganikus reagenssel kivitelezett ligandumcsere reakció, amely a diariljodóniumsó (185) kialakulását eredményezi. Végezetül a 3. lépés, az anioncsere, amennyiben ez szükséges (67. ábra, A).

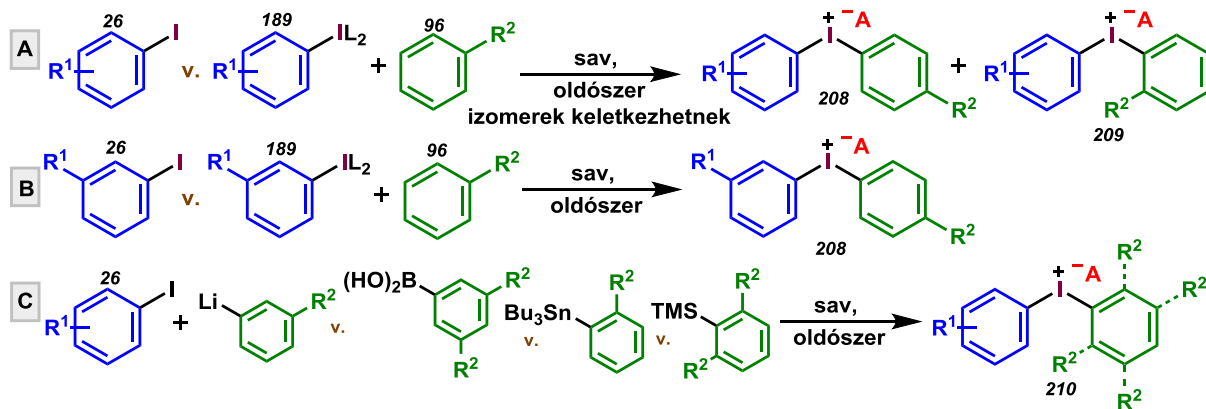


67. ábra A diaril-jodónum sók előállítási lehetőségei

Napjainkban az *egy-üst* eljárások segítségével lerövidíthetők a szintézisek, mert az egyes lépésekben keletkező termékeket nem kell külön izolálni. Így az aril-jodid (26) előállítása, az oxidációja, az arilezése valamint akár az anioncseréje is végrehajtható egy edényben az összes lépésre vonatkoztatott kitermelés jelentős csökkenése nélkül (67. ábra, C aril-jodidból (23) és D arilvegyületből (96) kiindulva). A reakciók általában savas közegben mennek végbe, de ismertek semleges és bázikus körülmények között kivitelezett előállítások is (67. ábra, B).

A szintetikus eljárások közös jellemzője az aromás elektrofil szubsztitúció az Ar-H és a jód(III) intermedier között. Az *orto/para*-irányító helyettesítőket tartalmazó aromásokkal jó hozamokkal kaphatóak a főleg *para*-szubsztituált diariljodóniumsók (68. ábra, A), ám a

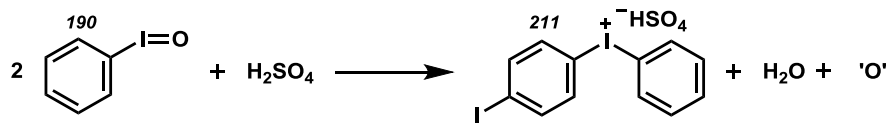
meta-helyzetbe irányító csoportokkal csak gyenge kitermelések érhetőek el, melléktermékek képződése közben. Ezért az *orto*- és/vagy *meta*-szubsztituált arilcsoportot tartalmazó jodóniumsók előállítására két megközelítés kínálkozik. Az egyik lehetőség szerint vagy a kiindulási ariljodidnak kell tartalmaznia ezen *orto*- és/vagy *meta*-helyzetű helyettesítőket (**68. ábra, B**) vagy a ligandumcserében részt vevő a hidrogénnél jobb távozcsoporttal rendelkező *orto*- és/vagy *meta*-helyzetben helyettesítőket aril-lítium, aril-boronsav, aril-ón vagy aril-szilán reagensnek kell használni a kívánt diariljodóniumsó előállításokhoz (**68. ábra, C**).



68. ábra Az aromás szubsztituentek pozíciójának beállítása a jodóniumsón

2.6.2.1. Előállítási reakciók szerves jód(III)reagensok segítségével

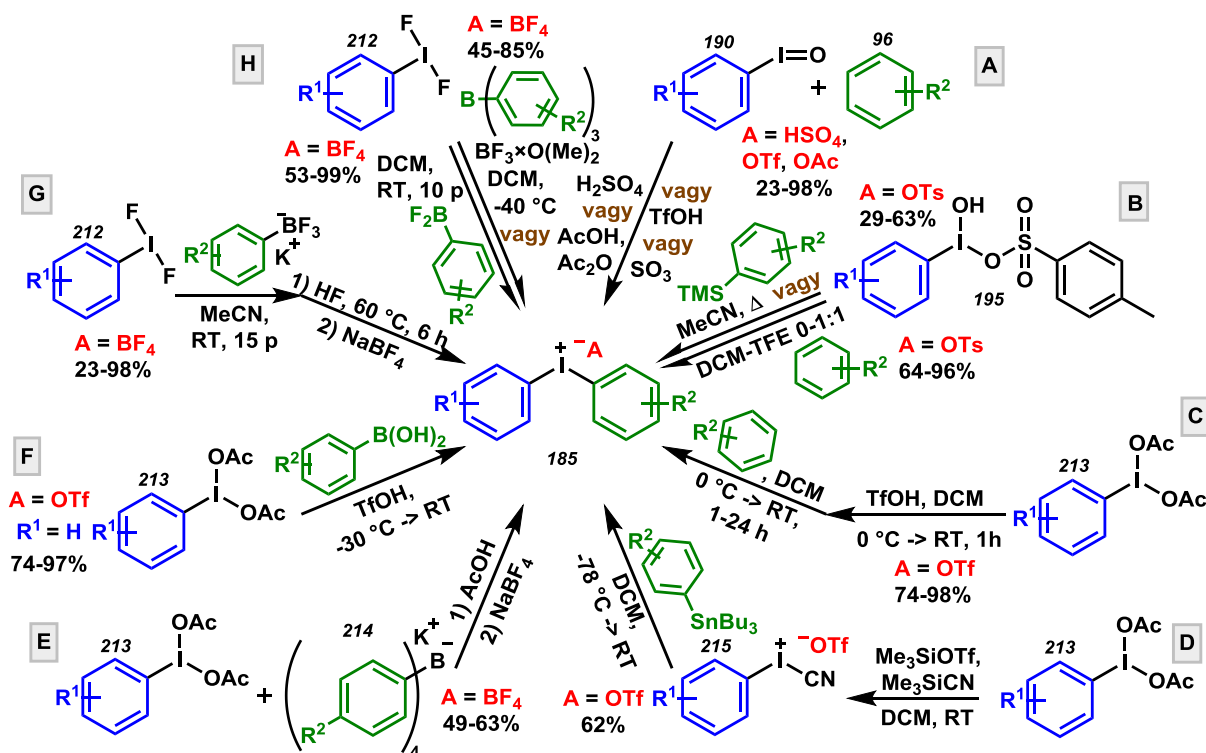
A diariljodóniumsók leggyakoribb előállítási módja, során az aril-jodid jódatomját savas körülmények között jód(III)-má (**65. ábra**, első négy λ^3 vegyülete) oxidáljuk. A só izolálását követően aromás vegyületekkel történő ligandumcserével járó reakcióban alakíthatók ki a kívánt diariljodóniumsók. A savból származó anion a jobb izolálhatóság vagy reaktivitás kedvéért lecserélhető a szintézis záró lépéseként, vagy az izolálást követően.



69. ábra 4-jódfenil(fenil)jodónium hidrogénszulfát előállítása

Az első diariljodóniumsó (**211**) is jód(III)vegyületből (**190**) készült 1894-ben, amikor Hartmann és Meyer jodozil-benzolt oldott hidegen, tömény kénsavban és így jutott a reakcióban termékként keletkező 4-jódfenil(fenil)jodónium hidrogénszulfáthoz.¹³⁰ (**69. ábra**) Ez az időigényes és gyakran alacsony hozamú reakció kevés további alkalmazást nyert a felfedezését követő évtizedekben.¹³⁶ Az 1950-es években Beringer és munkatársai számos diariljodóniumsót állítottak elő, különböző jód(III)reagensokból és savakból kiindulva.¹³⁷

Kasumov és munkatársai jodozil-benzolból (**190**) kéntrioxiddal feniljodin(III) szulfátot állítottak elő és *in situ* reagáltatták aromás vegyületekkel, majd a kapott diariljodónium hidrogénszulfátokat izolálták ill. anioncserével BF_4 sókat állítottak elő belőlük¹³⁸ (**70. ábra, A**).

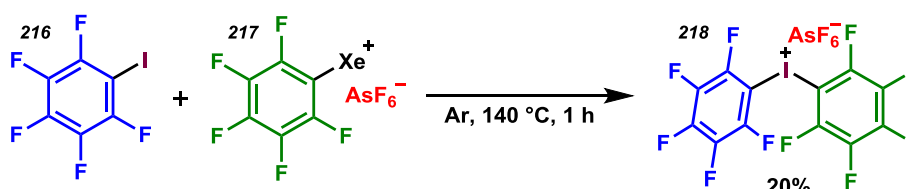


70. ábra Diariljodóniumsók előállítása aromás jódónium sókból

A második lehetséges diariljodóniumsó előállítási utat 1980-ban Koser és munkatársai dolgozták ki.¹³⁹ A később Koser-reagensnek nevezett hidroxi(toziloxi)jódbenzol (**195**) és helyettesített származékait aril-trimetilszilánokkal reagáltatták, és semleges közegben tudták a megfelelő diariljodóniumsókat előállítani (**70. ábra, B**). Későbbi vizsgálatok megállapították, hogy amíg az elektronban dús aromások^{140,141} TMS-csoport nélkül is kiválóan reagálnak a Koser-reagenssel, addig az arilón vegyületek¹⁴² csak közepes ill. gyenge kitermeléssel. Azonban a heteroarilón reagensek¹⁴³ kiváló termeléssel reagálnak hidroxi-(toziloxi)-jódbenzol-származékokkal (**195**) szobahőmérsékleten. Néhány évvel később Kita és munkatársai azt találták, hogy ha az oldószert trifluoretanolra cserélik, a diariljodóniumsók előállításának hatékonysága növelhető.¹⁴⁴ Kitamura és munkatársai 1992-ben jodozil-benzolt aktivált triflát-anhidridel és az előállított $[\text{PhI}(\text{OAc})_2 \cdot 2\text{TfOH}]$ -hoz benzolt ill. helyettesített aromásokat adva diariljodónium trifluormetánszulfonátokhoz jutottak.¹⁴⁵ Később az eljárást feniljodónium diacetátokra is kiterjesztették (**70. ábra, C**), melyben *in situ* generálják a $[\text{PhI}(\text{OAc})_2 \cdot 2\text{TfOH}]$ reagenst és ehhez aromás vegyületeket adva kapták a kívánt diariljodónium triflátokat jó kitermeléssel.¹⁴⁶ Abban az esetben, amikor nem adtak

aromásokat a $[\text{PhI}(\text{OAc})_2 \cdot 2\text{TfOH}]$ reagenshez 4-jódfenil(fenil)jodónium triflátok keletkeztek.¹⁴⁷ A helyettesített ariljodónium diacetátokkal (**213**) és szintén helyettesített aromás vegyületekkel nagyszámú jodóniumsót állítottak elő.¹⁴⁸ A fenti eljárás az aromás mellett heteroaromás gyűrűt (pl. uracil) tartalmazó sók szintézisére is alkalmas.¹⁴⁹ A feniljodónium diacetátból (**213**) fenil(ciano)jodónium triflát (**215**) is előállítható, melyből közepes kitermeléssel lehet aril-ón vegyületekkel diariljodóniumsókat képezni¹⁵⁰ (**70. ábra, D**). Ochiai és munkatársai feniljodónium diacetátokból és tetraaril-borátokból (**214**) diariljodónium triaril-borátokat állítottak elő, hogy fotoiniciátorokat állítsanak elő. Nátrium-tetrafluoroboráttal anioncserét is végrehajtva diariljodónium tetrafluoroborátokhoz jutottak¹⁵¹ (**70. ábra, E**). Az eljárást Widdowson és munkatársai tovább fejlesztették és TfOH segítségével számos aromás és heteroaromás boronsavat feniljodónium diacetáttal reagáltatva diariljodónium triflátokat kaptak¹⁵² (**70. ábra, F**).

Yoshida és munkatársai feniljodónium difluorid és aril-trifluoroborátok káliumsóiból diariljodónium tetrafluoroborátokat állítottak elő (**70. ábra, G**).^{153,154} Bailly és munkatársai a feniljodónium difluoridot aril-difluoroboránnal reagáltatták és így jutottak diariljodónium tetrafluoroborátokhoz¹⁵⁵ (**70. ábra, H**). Helber munkatársaival pentafluorofeniljodidból (**216**) pentafluorofenilxenónium hexafluorarzenáttal (**217**) állított elő di(perfluorfenil)jodónium hexafluorarzenátot¹⁵⁶ (**71. ábra, 218**).



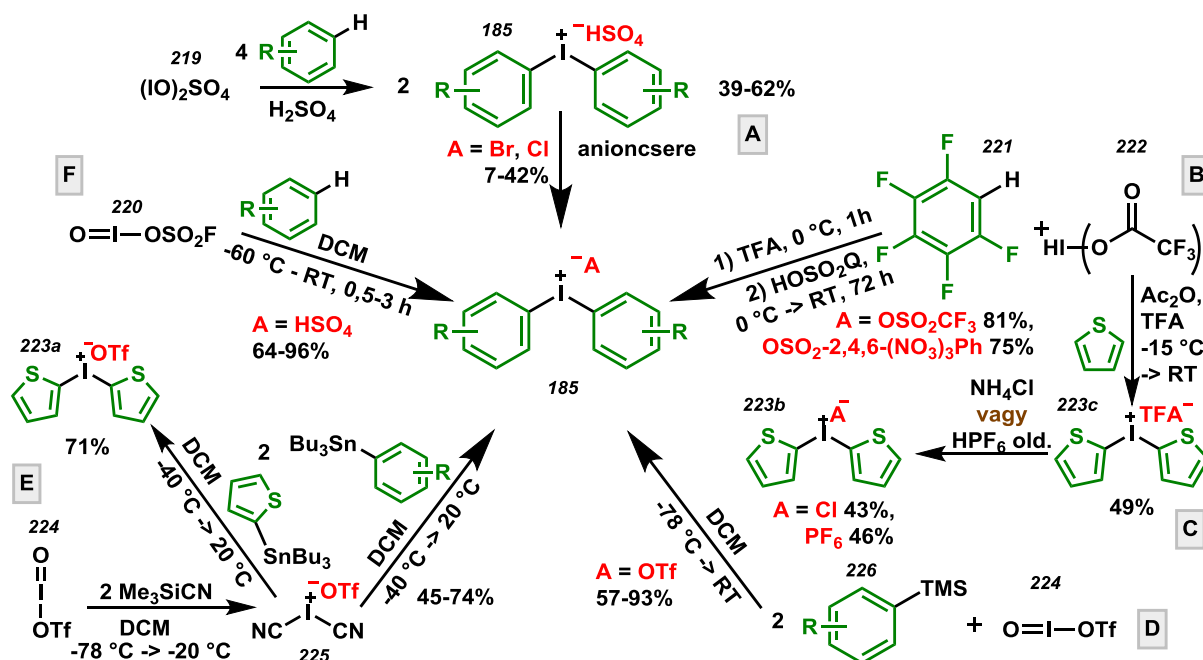
71. ábra Diperfluorfeniljodónium hexafluorarzenát előállítása

Az első királis diariljodóniumsókat Ochiai és munkatársai állították elő tetrafenilónból és a királis binaftiljodónium diacetátból.¹⁵⁷ Később Zhdankin kutatócsoportjában olyan királis benzjodozolokat állítottak elő, amelyekben a jód fenilcsoporttal van szubsztituálva, így diariljodónium vegyületnek tekinthető.¹⁵⁸ Olofsson és Jalalian királis helyettesítőt tartalmazó aril-jodidból jodónium diacetátot és ebből királis diariljodóniumsót állított elő.¹⁵⁹

2.4.2.2. Előállítási reakciók szervesen hipervalens jódvegyületek segítségével

A szervesen hipervalens jódvegyületek, mint például a jodozil-szulfát (**219**), jodozil-fluorszulfát (**220**) vagy a jodozil-triflát (**224**) leginkább szimmetrikus diariljodóniumsók szintézisének alkalmazhatóak (**72. ábra**). Segítségükkel rövidíthetők a szintézisek (nincs

szükség aril-jodidra, mert a reagensből képződik a reakció során), hátrányos tulajdonságuk, hogy a kis stabilitásuk miatt a diariljodóniumsó szintézise előtt frissen kell előállítani őket. Először Manson állított elő diariljodónium hidrogénsulfátokat (**185**) jodozil-szulfátból kiindulva¹⁶⁰, majd Beringer és munkatársai vizsgálták tovább a szintetikus lehetőségeket és kutatásaik során számos diariljodóniumsót állítottak elő ezzel a módszerrel¹⁶¹ (**72. ábra, A**). A vizsgálatokban megmutatták, hogy az elektronban szegény aromások esetében a kénsav bizonyult alkalmas, savas közeget biztosító reagensnek, valamint az ecetsavanhidrid/ecetsav vagy trifluorecetsav rendszer az elektrondús aromás vagy heteroaromás jodóniumsók előállításánál szolgált hatékonyabb reakcióközegként. Pentafluorbenzolból (**221**) a **72. ábra, B** és tiofénből **72. ábra, C** reakciója szerint jód(III)tris-trifluoracetáttal (**222**) diariljodóniumsók (**185**) állíthatók elő.¹⁶²



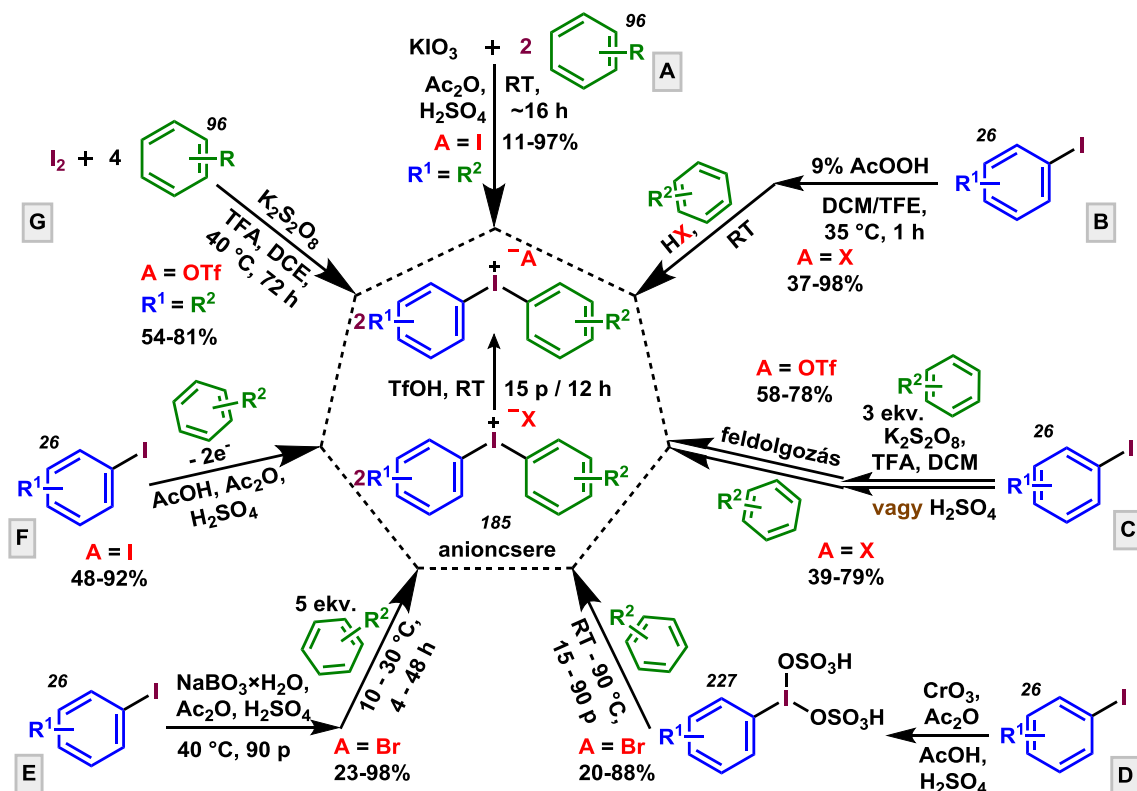
72. ábra Diariljodóniumsók előállítása szervetlen jodónium reagensekkel

Stang és Zhdankin jodozil-triflátból (**224**) és trimetil-arilszilánokból (**226**) kiindulva valósították meg a diariljodónium triflátok szintézisét¹⁶³ (**72. ábra, D**). Egy évvel később eljárást dolgoztak ki a dicianojodónium triflát (**225**) jodozil-triflátból (**224**) történő előállítására, majd megmutatták, hogy a reagens alkalmas diaril- és heteroariljodónium triflátok elektrondús aril-ón és heteroaril-ón reagensekkel történő előállítására¹⁶⁴ (**72. ábra, E**). Szintén egy évvel később jodozil-fluoroszulfátból (**220**) is előállítottak diariljodónium hidrogénsulfátokat (**72. ábra, F**).

2.4.2.3. Diariljodóniumsók előállítása *egy-üst* eljárással

Az *egy-üst* eljárásokban több reakció lejátszódása történik meg egymás után, az egyes reakciók termékei az azt következő reakciók kiindulási anyagaiként szolgálnak, így a szintézissor megvalósítása során nem szükséges az egyes közttermékek izolálása. Ezáltal anyag, idő és energia takarítható meg, és az *egy-üst* reakció összesített kitermelése általában jobb, mint az egyes rész reakciók kitermeléseiből számított összhozam. A diariljodóniumsók *egy-üst* eljárással való előállítása számos előnnyel rendelkezik a többlépéses szintézisekkel szemben. A szintézis stratégia alkalmazásával csökkenthető a jodóniumsó előállításának ideje (nincs szükség az oxidált jódvegyület izolálására). A bomlékony jód(III)vegyület létrejöttét követően, egyből továbbalakítható a stabilabb, változatosan helyettesített és megfelelő anionnal rendelkező diariljodónium vegyületté. Ezen kívül elkerülhető vagy még a reakcióelegyben megvalósítható az anioncsere is. A nem-szimmetrikus jodóniumsók előállításánál, azonban gondosan kell megválasztani, hogy melyik aromás csoporton legyen a jód és melyik legyen az aromás reakciópartner. Ha az aromás reakciópartner nagymértékben elektronhiányos, nem kívánt melléktermékek keletkezésével kell számolni. A szintéziseknél az alkalmazott reakcióidő és a hőmérséklet gyakran változik, a jódon végbemenő oxidáció gyorsaságának függvényében. 1953-ban Beringer és munkatársai KIO_3 segítségével aromás alkil vegyületekből készítettek diariljodóniumsókat (**I85**) *egy-üst* eljárással.^{137,165} **(73. ábra, A)** Később Dohi és munkatársai a diariljodóniumsók (**I85**) előállításánál 9%-os perecetsavat használtak oxidálószerként, a fluoralkohol oldószer mellett¹⁶⁶ **(73. ábra, B)**. Diariljodóniumsót (**I85**) *egy-üst* eljárással 1959-ben állították elő, és ekkor az *in situ* oxidálószer kálium-perszulfát vagy bárium-peroxid volt^{167,168} **(73. ábra, C)**. Skulski és kollégája *para*-szubsztituált aril-jodidokat kénsavas közegben króm(III)-oxiddal oxidált, és a keletkezett jodónium bisz-hidrogén-szulfátot (**227**) izolálás nélkül tovább reagáltatták aromás vegyületekkel. Majd a keletkezett diariljodónium hidrogénszulfátok anionját kálium-bromiddal lecserélve, gyenge ill. jó kitermeléssel kapták meg a jobban kristályosodó diariljodónium bromidokat¹⁶⁹ **(73. ábra, D)**. Nátrium-perboráttal is lehetséges elektrondús ariljodidokból (**26**) diariljodóniumsókat előállítani, bár hosszú reakcióidőre és nagy reagensfeleslegre van szükség¹⁷⁰ **(73. ábra, E)**. Peacock és Pletcher 2001-ben publikálták jodóniumsók elektrokémiai úton történő előállítását. Az eljárásban jó kitermelésekkel valósították meg a célvegyületet szintézisét savas közegben, de a kiterjeszhetőségnek határt

szabott, hogy az elektrondús arilcsoportok esetében melléktermékek képződtek, az elektronszegény aromás rendszerek pedig nem bizonyultak elég reaktívnak¹⁷¹ (73. ábra, F).

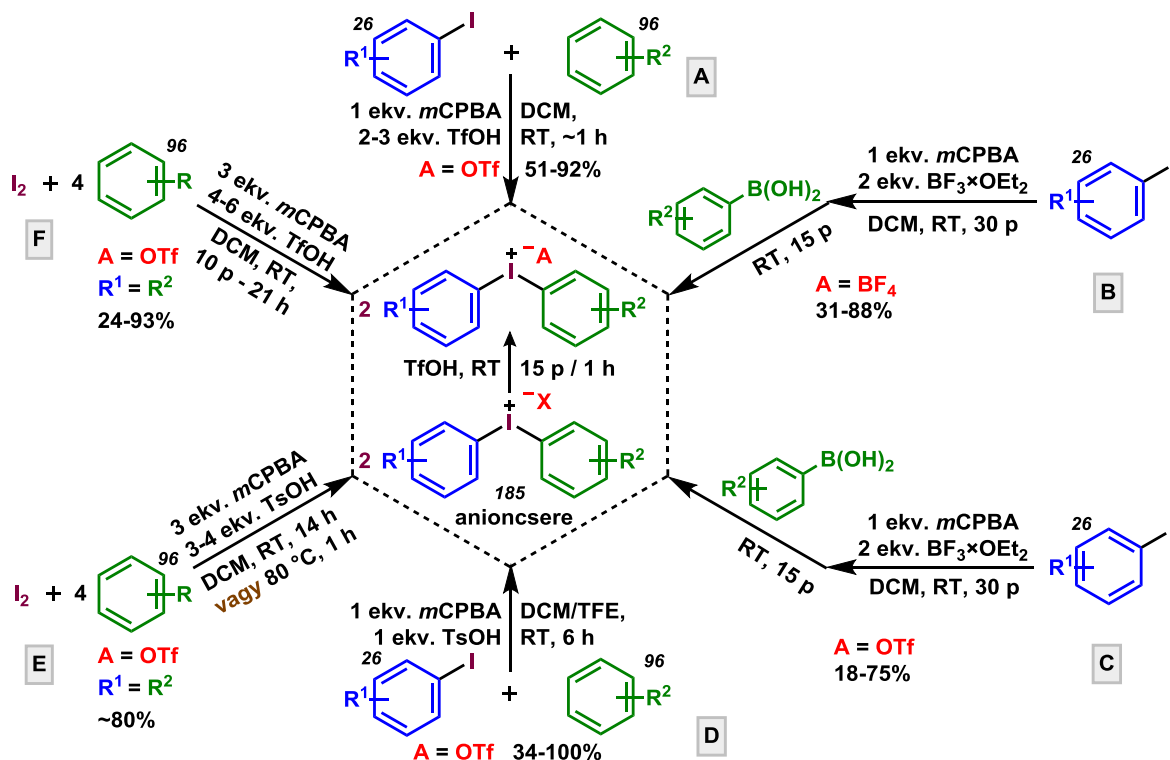


73. ábra Diariljodóniumsók előállítása egy-üst eljárásokkal

Kitamura és munkatársai aril-jodidok kálium-perszulfátos oxidációjával és aromás vegyületek felhasználásával diariljodóniumsók szintézisét hajtották végre trifluorecetsavas közegben, majd a feldolgozást követően anioncserével diariljodónium triflátokat állítottak elő¹⁷² (73. ábra, G). Az aromás vegyület és a $K_2S_2O_8$ feleslege szükséges valamint az elektronszegény ligandumok korlátozzák a reakció kiterjeszthetőségét. A fenti körülményekhez hasonlóan elemi jóddal és benzolszármazékokkal is tudtak diariljodóniumsókat előállítani.¹⁷³ Olofsson és munkatársai egy-üst eljárást dolgoztak ki diariljodóniumsók előállítására, melyben m -CPBA-at kezdett használtak oxidálószerként, Korábban Kita és munkatársai ariljodónium diacetátok előállítására használták ugyanezt az oxidálószer.¹⁷⁴ Előnye, hogy a reakcióban keletkező *meta*-klór-benzoesav (CBA) szerves oldószerekben sokkal jobban oldódik, mint a diariljodóniumsó, így könnyen meg lehet tőle szabadulni a reakcióelegy feldolgozása során. A szintézisek során leggyakrabban TfOH-at használnak a savas közeg biztosítására. A m -CPBA oxidálószerként történő alkalmazásával nagyszámú szimmetrikus és nem-szimmetrikus jodóniumsó szintézisét valósították meg a közelmúltban^{175,176} (74. ábra, A).

Így többek között a kutatócsoportunkban is számos, korábban még nem leírt nem-szimmetrikus jodóniumsó előállításáról számoltak be.¹⁷⁷ A reakciókörülmények között számos jodóniumsó előállítható, kivéve a nagyon elektronszegény vagy nagyon elektrondús aromás rendszereket tartalmazóakat. A módszer segítségével piridil(aril)jodónium triflátok is előállíthatóak, melyek korábban csak bázikus körülmények között voltak megvalósíthatók.¹⁷⁸ A *m*-CPBA-as oxidáció jód és aromás vegyületekből kiindulva is lehetőséget nyújt a diariljodóniumsó szintézisére¹⁷⁹ (74. ábra, F).

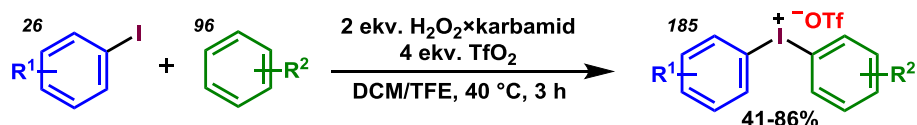
Elektrondús aromásokkal az oxidációs reakcióban kedvezőbb lehet a TfOH-nál kevésbé reaktív *p*-TsOH alkalmazása. A reakcióban keletkező diariljodóniumsó tozilát anionja TfOH-val triflátra cserélhető (74. ábra, D és E). Az aril-ón és aril-szilán reagenseknél kevésbé mérgező aril-boronsavak is felhasználhatók a *m*-CPBA-as egy-üst reakcióban.



74. ábra Diariljodóniumsók előállítása meta-klórperbenzoesavval egy-üst eljárásban

Boronsavakból kiindulva bór-trifluorid-éterát jelenlétében diariljodónium tetrafluoroborátok állíthatók elő (74. ábra, B), melyek anionja ebben az esetben is TfOH-val triflátra cserélhető¹⁸⁰ (74. ábra, C). Ipari felhasználásra a *m*-CPBA-nál is kedvezőbb oxidáló rendszer alkalmazására épülő eljárást dolgozott ki Page és Wirth, mely karbamid-hidrogén-peroxid elegyből és TfO₂O-ból áll. A reakciókörülmények alkalmazásával számos ariljodónium bisz-

trifluor-acetátot állítottak elő, jó kitermeléssel.¹⁸¹ Hasonló körülmények között Olofsson és munkatársai is előállítottak különböző diariljodóniumsókat¹⁸² (**75. ábra**).

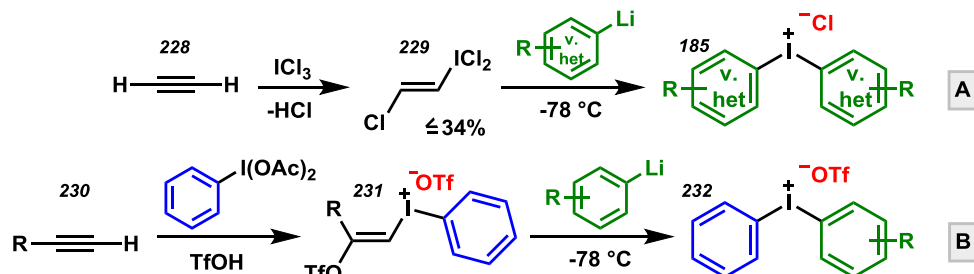


75. ábra Diaril jodóniumsók előállítása „Hyperollal”

A ciklikus jodóniumsók könnyebben állíthatók elő az aciklusosaknál, mert egyszerre jelen van a rendszerben az aromás és az aril-jodid is, így az oxidáció után egyből el is tud reagálni a jód(III) reagens.¹⁸³ Így nem meglepő, hogy az első *egy-üst* reakciók a ciklusos jodóniumsók előállításnak kapcsán terjedtek el. 1956-ban Sandin és munkatársai 2-jódbifenil és hasonló arilalkénekből készítettek ciklikus diariljodóniumsókat.¹⁸⁴ Ha a két aromás csoportot heteroatom köti össze, az oxidálószer hidrogénperoxid is lehet ecetsavanhidrid/kénsav elegyében feloldva, ekkor a keletkező perecetsav oxidálja a jódot és elősegíti a ciklikus diariljodóniumsó képződését például 2-jódfenil-fenil-éterből.¹⁸⁵

2.4.2.4. Előállítási reakciók viniljodóniumsóval, bázikus körülmények között

Az eddig tárgyalt eljárásokban alkalmazott reakciókörülmények kizárják olyan funkciós csoportot tartalmazó aromás vegyületek jodóniumsókká történő átalakítását, amelyek oxidációra hajlamosak vagy protonálódásuk következtében jelentősen megváltozik a vegyület aromás karaktere. A problémák megoldására erősen bázikus közegben is alkalmazható reaktív jód(III) reagenseket fejlesztettek ki. Ezek előnye, hogy mind szimmetrikus, mind nem-szimmetrikus diariljodóniumsók is előállíthatók. Hátrányuk, hogy ezen jódreagensek kereskedelmi forgalomban nem kaphatók. Beringer és Nathan 1969-ben acetilénből (**228**) és jód-trikloridból előállította a nagyon instabil *t*-klórviniljodozodikloridot (**229**) és aril-lítium vegyületekkel reagáltatva szimmetrikus diariljodóniumsókat kaptak jó, közepes hozammal¹⁸⁶ (**76. ábra, A**).



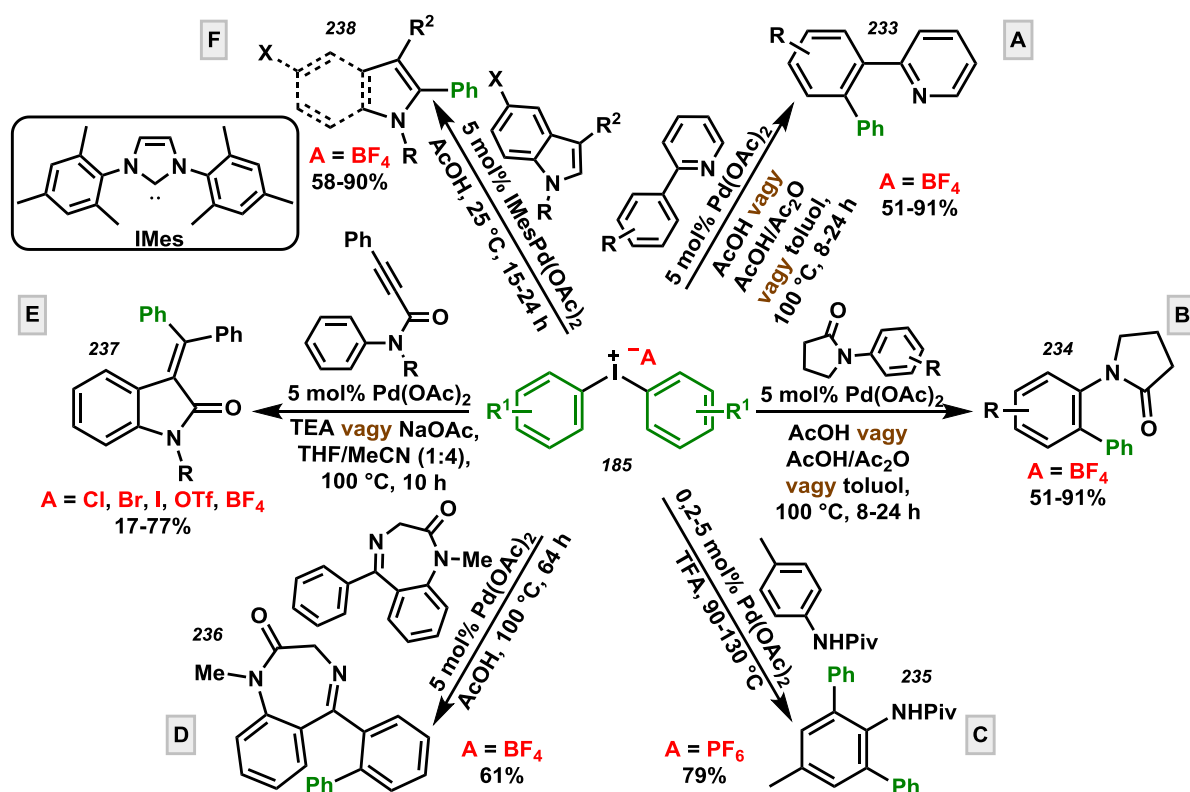
76. ábra Alkeniljodóniumsók reakciója aril-lítium vegyületekkel

Az eljárás különösen alkalmas heteroaromás jodóniumsók előállítására, melyek savas közegben nem állíthatók elő.¹⁸⁷ Aril(vinil)jodóniumsóból kiindulva (**231**) a **76. ábra, B**

reakciójában is lehet diariljodóniumsót (232) készíteni aril-lítium reagensek segítségével.¹⁸⁸ Beringer¹⁸⁹ és Koser¹⁹⁰ csoportja is foglalkozott aril(vinil)- és diariljodóniumsók ilyen módon történő előállításával, ám az átalakítást nem találták szintetikus szempontból jelentőségűnek.

2.4.3. A diariljodóniumsók átmenetifém-katalizált reakciói

A diariljodóniumsók jól alkalmazhatóak keresztkapcsolási reakciókban mert a jodóniumsó bomlásakor keletkező aril-jodid jó távozócsoport.¹⁹¹ Ez a tulajdonsága alkalmasabbá teszi a diariljodóniumsókat az aril-jodidoknál a C-H aktiválási reakciókban való felhasználásukra. 2005-ben egymástól függetlenül Sanford és munkatársai¹⁹² (77. ábra, A és B) valamint Zaitsev és Daugulis¹⁹³ (77. ábra C) is publikálták az aromás vegyületek diariljodóniumsókkal palládiumkatalizátor segítségével kiváltott *orto*-arilezési reakcióját.

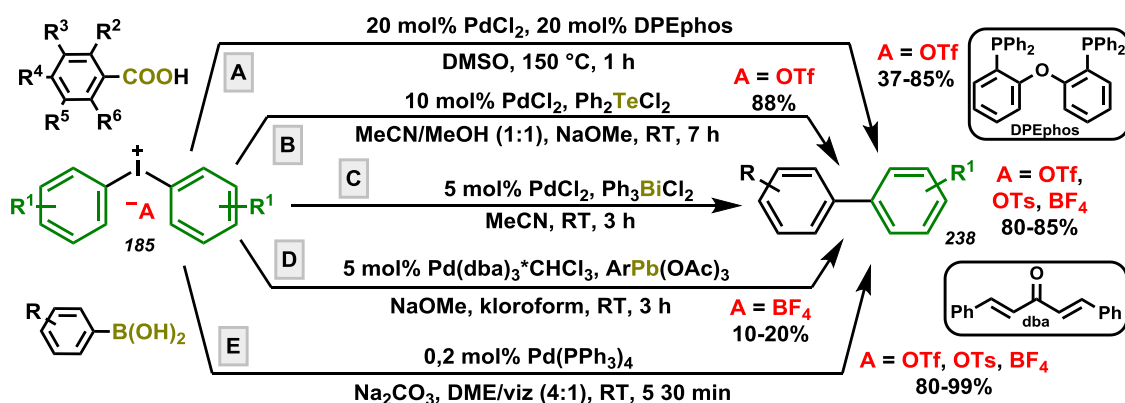


77. ábra Palládiumkatalizált *orto*-helyzetű C-H aktiválás diariljodóniumsókkal

Szintén Sanford és munkatársai különféleképpen helyettesített aromás és heteroaromás vegyületek palládiumkatalizált irányítócsoporthoz által elősegített *orto*-helyzetű arilezését vizsgálták. Számos példán keresztül mutatták be, hogy aril(mezitil)jodóniumsókkal végzett reakcióban, szelektíven csak az arilcsoport épül be a szubsztrátumba. A fent említett reakciót benzodiazepinek (236)¹⁹⁴ (77. ábra, D) és oxindolszármazékok (237)¹⁹⁵ (77. ábra, E) arilezésére is felhasználták. Korábban nemcsak *N*-metil, de *N*-H-indolok kettes helyzetben

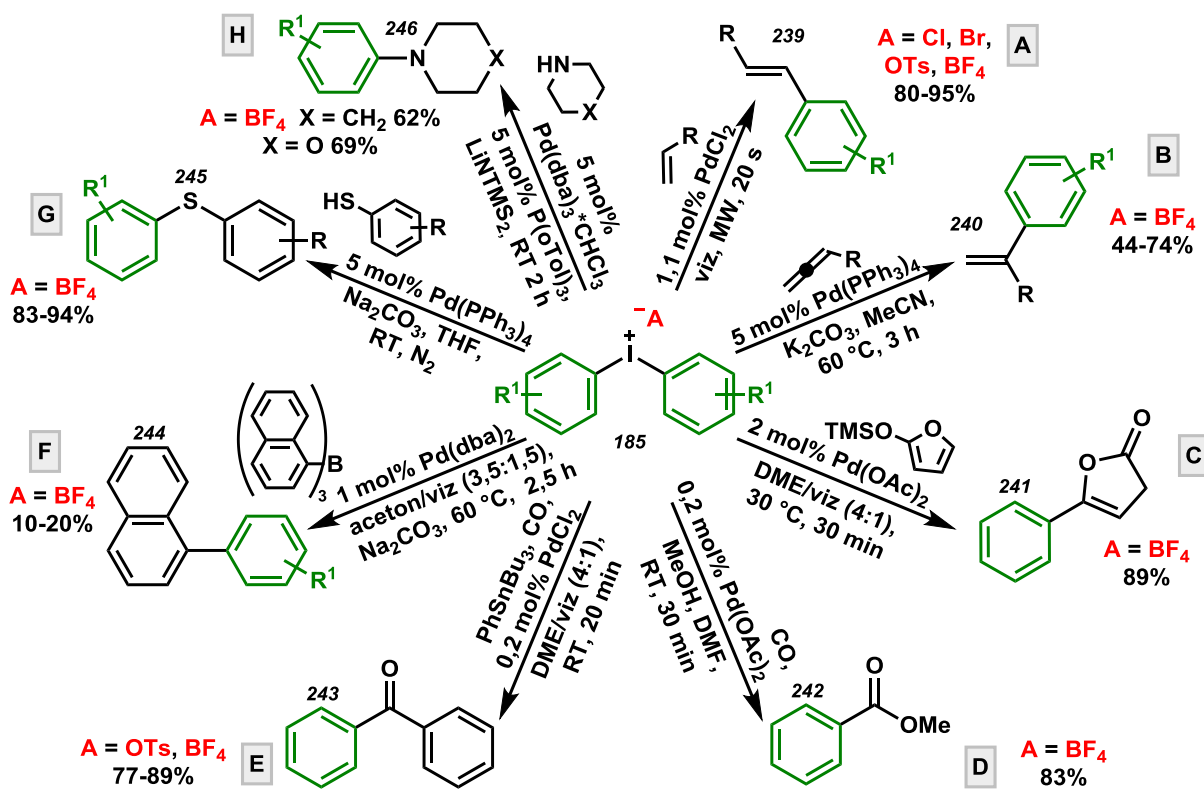
történő arilezését is megvalósították szobahőmérsékleten. Az átalakítás során az enyhe körülményeknek köszönhetően nem keletkeznek *N*-aril-indolok (77. ábra, F).¹⁹⁶

Palládiumkatalizált arilezési eljárásokban a diariljodóniumsók széles körben alkalmazott reagensok. Így az irodalomban számos példa akad biarilok (238) szintézisére diariljodóniumsók segítségével. Ezek között szerepelnek dekarboxilatív kapcsolások benzoészvszármazékokból kiindulva (79. ábra, A reakció).¹⁹⁷



78. ábra Biarilok előállításai reakciói palládium katalizátor segítségével

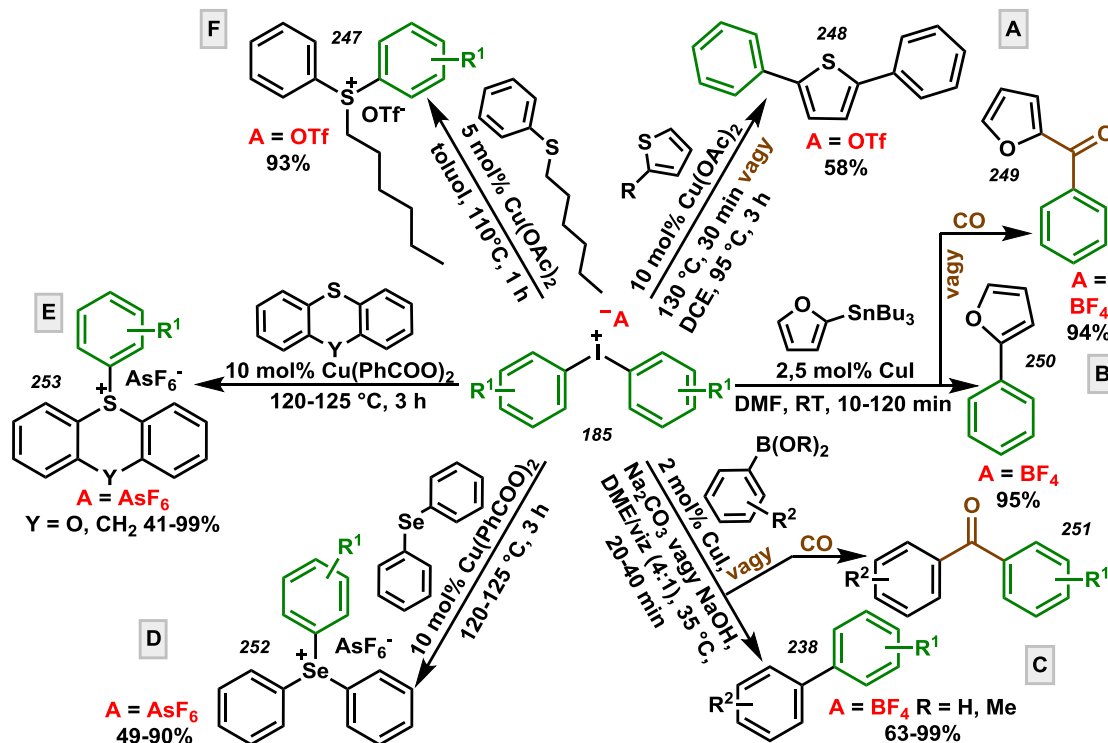
Illetve fémorganikus reagensekkel, úgymint diariltellúr- (B reakció),¹⁹⁸ triarilbizmut- (C)¹⁹⁹ arilólom- (D)²⁰⁰ arilboronsav-származékokkal (79. ábra, E)²⁰¹ jó kitermelésekkel sikerült izolálni a szubsztituált biarilokat (238).



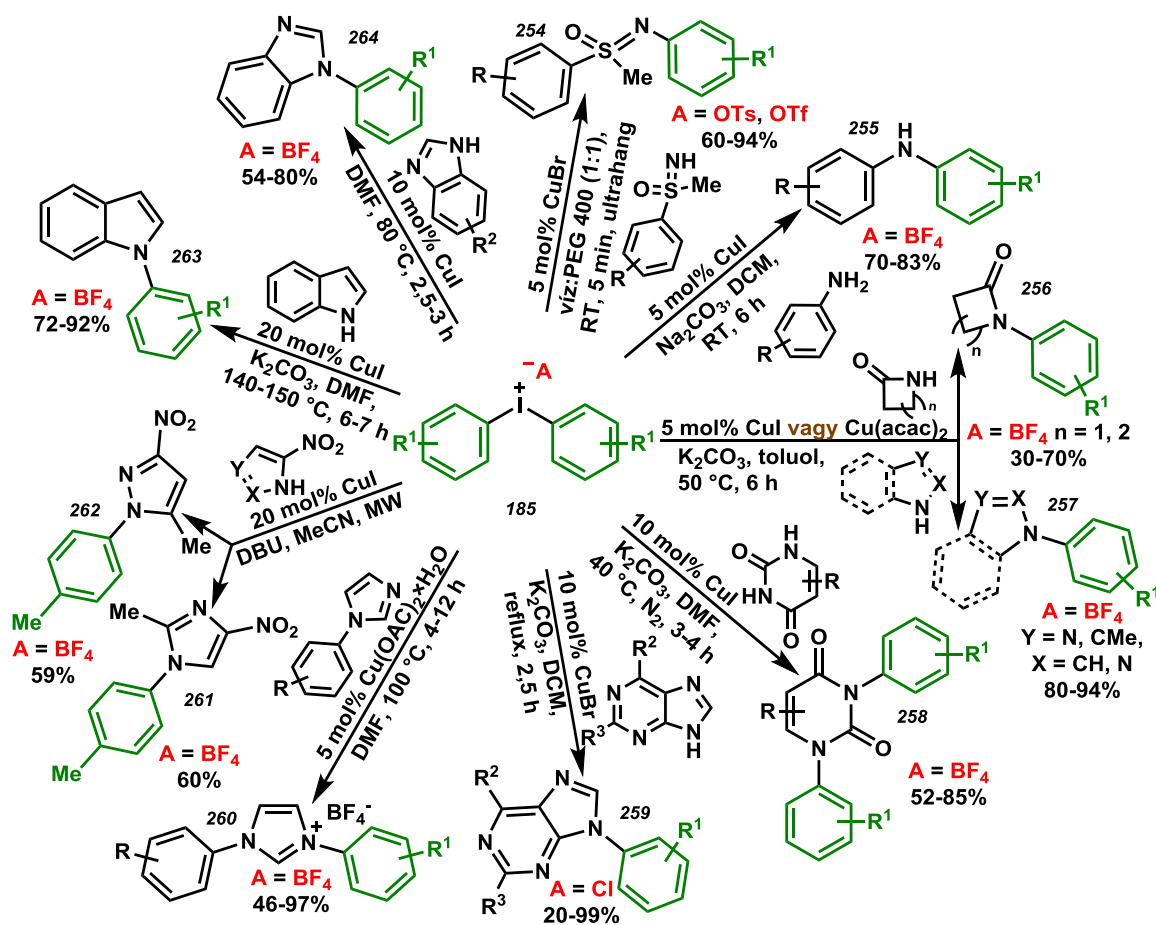
79. ábra Palládiumkatalizált arilezési reakciók diariljodóniumsókcal

A diariljodóniumsókkal végrehajtott palládiumkatalizált arilezési reakciók széles funkciós csoport toleranciával rendelkeznek, és sokféle kapcsoló partner alkalmazható. Alkénekkel²⁰² és helyettesített allénekkal²⁰³ (79. ábra, A és B reakciók) vinilszármazékok (239, 240), szilánokkal (C reakció) laktonok (241)²⁰⁴ és szén-monoxid atmoszférában metanollal (D) arilkarbonsav-észterek (242),²⁰⁵ valamint arilónnal²⁰⁶ és szénmonoxiddal (E) diarilketonok (243) keletkeznek. Mindemellett trinaftil-boránnal (F)²⁰⁷ aromás naftilszármazékok (244) állíthatók elő. Enyhe körülmények között tiolokból (G)²⁰⁸ tioéterek (245), szekunder aminokból (79. ábra, H reakció)²⁰⁹ pedig *tercier*-aminok (246) keletkeznek palládium katalizátor jelenlétében.

A diariljodóniumsók palládiumkatalizátor egyéb átmenetifém alapú segédkatalizátorokkal együttesen alkalmazva is jó kitermelésekkel reagáltathatók különböző szubsztátokkal. Például AgI segédkatalizátorral az aromás és alifás alkinekből²¹⁰ mono- és diarilalkinek, cink(II)-kloriddal aromás,²¹¹ és piridin *N*-oxid²¹² típusú Grignard-reagensekből biarilok vagy réz(I)-jodiddal a terminális alkinekből²¹³ arilalkinek keletkeznek. Palládium és réz(II)-fenil-ciklopropilkarboxilát együttes alkalmazásával fenil-tetrazol nátriumsójából²¹⁴ ill. tributilonszármazékából²¹⁵ *N*-arilszármazékokat lehet előállítani és benzotriazolok²¹⁶ szelektív *N*-arilezésére is alkalmassá teszi a diariljodóniumsókat.

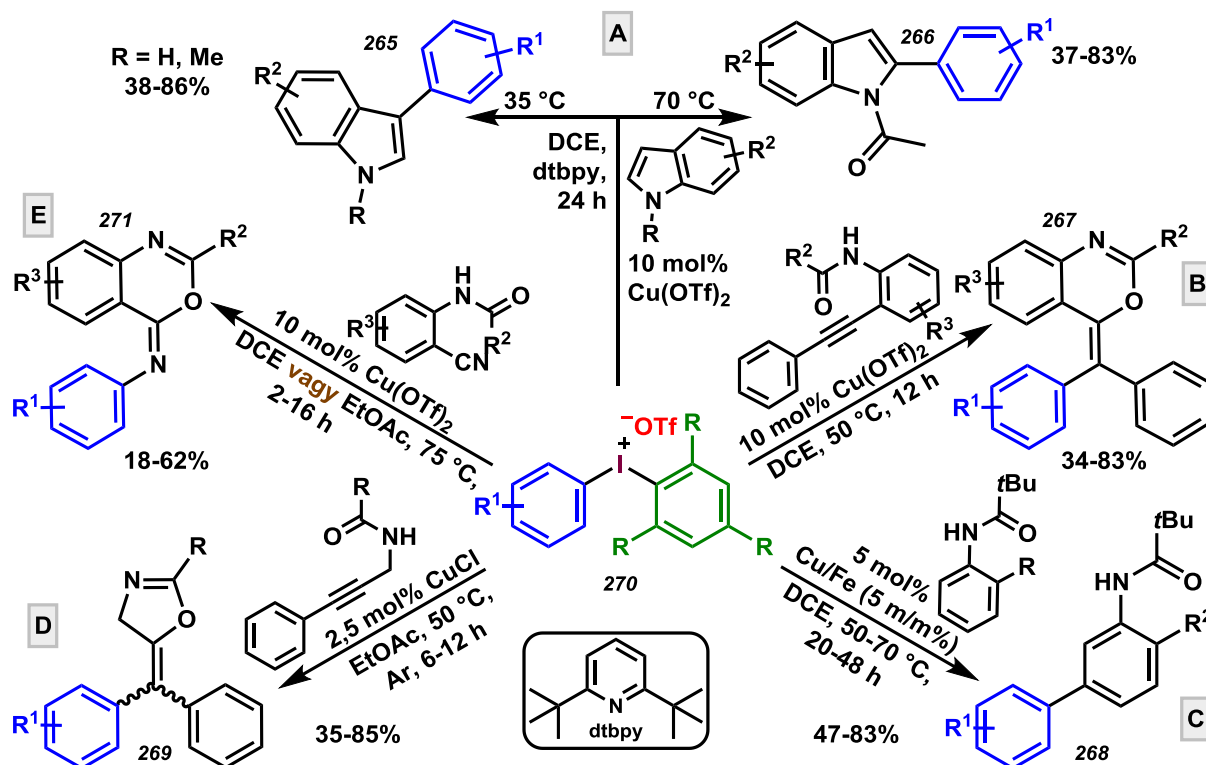


Az átmenetifémek közül a palládium mellett a réz a másik gyakran használt katalizátor. Phipps és Gaunt 2009-ben eljárást dolgoztak ki anilidek diariljodóniumsókkal végzett rézkatalizált szelektív *meta*-helyzetben történő arilezésére.²¹⁷ Későbbi kutatásaik során megmutatták, hogy fenolszármazékok diariljodóniumsóval történő rézkatalizált reakciója *para*-helyzetben helyettesített biarilokat eredményez.²¹⁸ Magas hőmérsékleten, rövid idő alatt rézkatalizátorral és diariljodóniumsókkal tiofén-származékokból²¹⁹ 2-ariltiofének (**248**) állíthatók elő (**80. ábra, A**). Kang és munkatársai diariljodóniumsókat reagáltattak aril-ón- és aril-bórszármazékokkal, rézkatalízissal biarilokat (**238**) és CO atmoszférában diarilketonokat (**249, 251**) állítottak elő²²⁰ (**80. ábra, B és C**). Kén és szelén nukleofilek közül diarilkalkogének rézkatalizált arilezését Crivello és Lam már 1978-ban leírta (**252, 253**)²²¹ (**80. ábra, D és E**), de tiolok és tioéterek mono- és diarilszármazékainak (**247**) előállítását diariljodóniumsók segítségével, csak 27 évvel később sikerült megvalósítani²²² (**80. ábra, F**). Nitrogén nukleofilek közül iminek (**254**)²²³, amindok (**256, 258**) alifás, aromás (**255**) és heteroaromás (**257, 259-264**) aminok^{120,224,225} *N*-arilezhetőek diariljodóniumsók segítségével rézkatalizált átalakításokban (**81. ábra**).



81. ábra Rézkatalizált *N*-arilezési reakciók diariljodóniumsókkal

Gaunt és munkatársai 2008-ban közzétett cikkükben írták le helyettesített indolok rézkatalizált, nem-szimmetrikus jodóniumsókkal történő arilezési reakcióit, melyek a reakció hőmérsékletétől függően 70 °C-on az indol 2-es (**266**) vagy 35 °C-on a 3-as (**265**) szénatomján mentek végbe²²⁶ (**82. ábra, A**). Hasonlóan enyhe körülmények között az elmúlt években munkatársaim, rézkatalizált gyűrűzárási reakciókkal együttesen lejátszódó nem-szimmetrikus jodóniumsókkal végrehajtott arilezési reakciókban heterociklusos vegyületeket állítottak elő. Közepes ill. jó kitermelésekkel sikerült benzoxazinok (**267**)²²⁷ (**82. ábra, B**), oxazolinok (**269**)²²⁸ (**82. ábra, D**) és iminobenzoxazinok (**271**)²²⁹ (**82. ábra, E**) szintézisét megvalósítani. Valamint a korábban szintén a kutatócsoportunkban előállított, a reakcióelegyből mágnes segítségével könnyen elválasztható vasra leválasztott réz katalizátorral, munkatársaim *ortho*-szubsztituált pivalanilidek *meta*-helyzetű arilezését (**268**) is megvalósították²³⁰ (**82. ábra, C**).



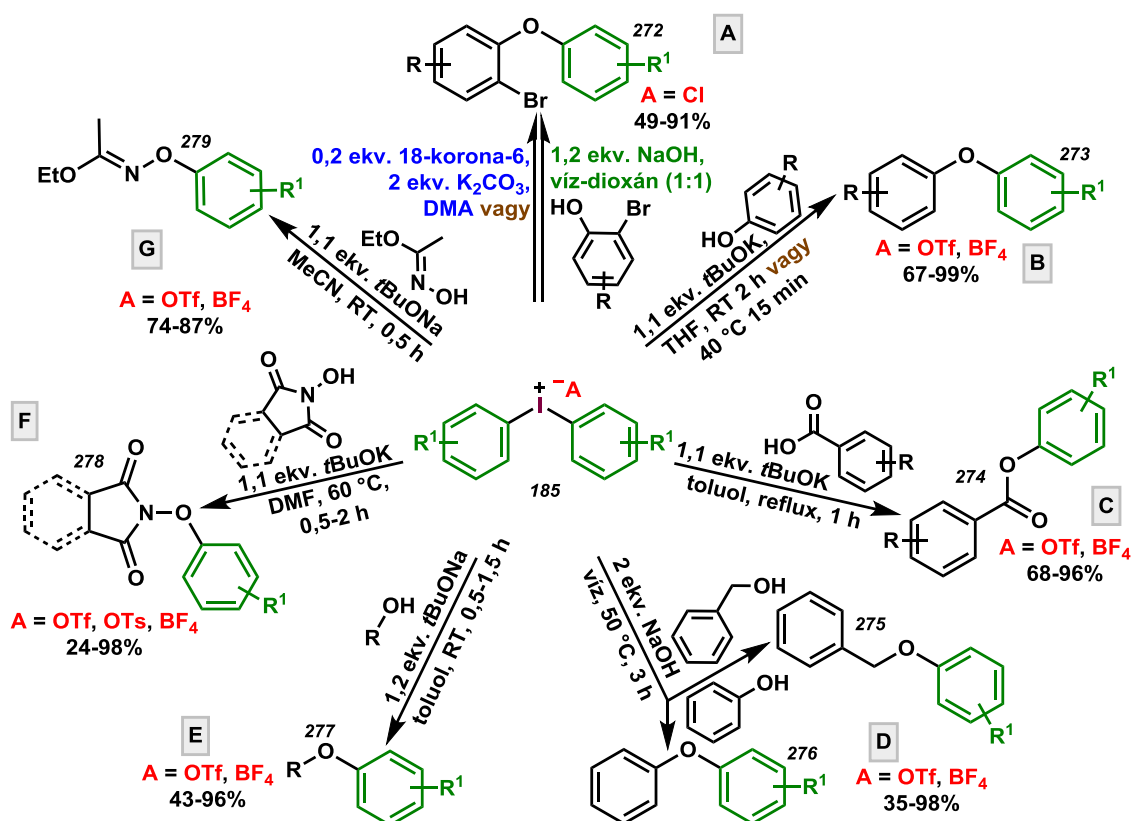
82. ábra Rézkatalizált arilezési reakciók nem-szimmetrikus diariljodóniumsókkal

2.4.4. A diariljodóniumsók reakciói átmetalfém katalizátor nélkül

Beringer és munkatársai²³¹ már 1953-ban vizsgálták a diariljodóniumsók reaktivitását szervetlen és szerves bázisokkal. 1960-ban publikálták ciklohexándionok²³² és diariljodóniumsók nátrium *tert*-butiláttal kiváltott reakcióját, melyben egyaránt gyenge kitermeléssel kapták a diketon mono- és diarilszármazékát. Később valamivel jobb

kitermelést értek el 1,3-indándionok,²³³ malonátok,²³⁴ β -ketoészterek²³⁵ és indanonok esetén.²³⁶ Chen és munkatársai hasonló körülmények között arileztek meldrumsavat²³⁷ valamint Hampton és munkatársai β -diketonokat folyékony ammóniában arileztek jodóniumsók segítségével.²³⁸ Chen és munkatársai gyűrűs és aciklusos szilil-enolétereket reagáltattak diariljodóniumsókkal, és jó kitermeléssel kapták a ketonok mono- és diaril-származékait.²³⁹ Rawal és munkatársai nem-szimmetrikus diariljodóniumsót 2-nitrofenil-(fenil)jodónium fluoridot használtak a szilil-enoléterek arilezésére és azt tapasztalták, hogy szelektíven csak a 2-nitrofenil részlet épült be a szubsztrátumba.¹⁶⁸ Gao és Portughese litium-hexametildiszilazán bázist használva jó kitermeléssel valósította meg a morfolinan-6-on fenilezését.²⁴⁰ Ackermann és munkatársai indolok és pirrolok 3-as helyzetű arilezését vizsgálták DMF-ben 100 °C-on szimmetrikus és nem-szimmetrikus diariljodóniumsókkal reagáltatva. Közepes kitermeléssel kapták a 3-arilindolokat ill. 3,4-diarilpirrolokat.²⁴¹ Az átmenetifém katalizált reakciókhoz hasonlóan az aril(mezitil)jodóniumsók mezitilcsoportjával ebben a reakcióban sem keletkezett termék. Malonészterek diariljodóniumsókkal történő arilezhetőségét Oh és munkatársai vizsgálták nátriumhidrid bázisként történő alkalmazása mellett.²⁴² 4-tolil(fenil)jodónium trifláttal reagáltatva a 2-metilmalonésztet és a keletkezett fenil ill. 4-tolil malonátok aránya 3:1 lett, 4-tolil(4-anizil)jodónium trifláttal elvégezve a reakciót a keletkezett termékek aránya 9,25:1 lett a tolimalonát javára. Diariljodóniumsókkal aszimmetrikus α -arilezést hajtott végre Ochiai munkatársaival¹⁵⁷ 1999-ben, kutatásaik során aszimmetrikus jodóniumsóval arileztek β -ketoésztereket közepes kitermeléssel, valamint Aggarwal és Olofsson királis LDA bázis segítségével arilezett racém kiindulási anyagot szimmetrikus diariljodóniumsóval.¹⁸⁷ Később Norrby és Olofsson királis jodóniumsóval végeztek enantioszelektív arilezést.²⁴³ 2009-ben Kita munkatársaival publikált először átmenetifémkatalizátor-mentes oxidatív keresztkapcsolási reakciókról elektrondús heteroaromásokból kiindulva.²⁴⁴ Az arilezés kezdőlépéseként az elektrondús aromás vegyülettel és Koser-reagens segítségével jodóniumsót állítanak elő, majd TMSBr segítségével anioncserét hajtanak végre, és hozzáadják a megfelelő aromás vegyületet, ami a kívánt terméket eredményezi. Dohi és munkatársai ezt a reakciót továbbfejlesztve aril(tienil)jodónium bromidokkal állították elő aromás vegyületek tiofén-származékait TMSOTf segítségével.²⁴⁵ Yan és munkatársai nátrium-tetrafeniborátot reagáltattak szimmetrikus jodóniumsókkal mikrohullámú besugárzás segítségével, és így a megfelelő fenilezett arilszármazékokhoz jutottak.²⁴⁶

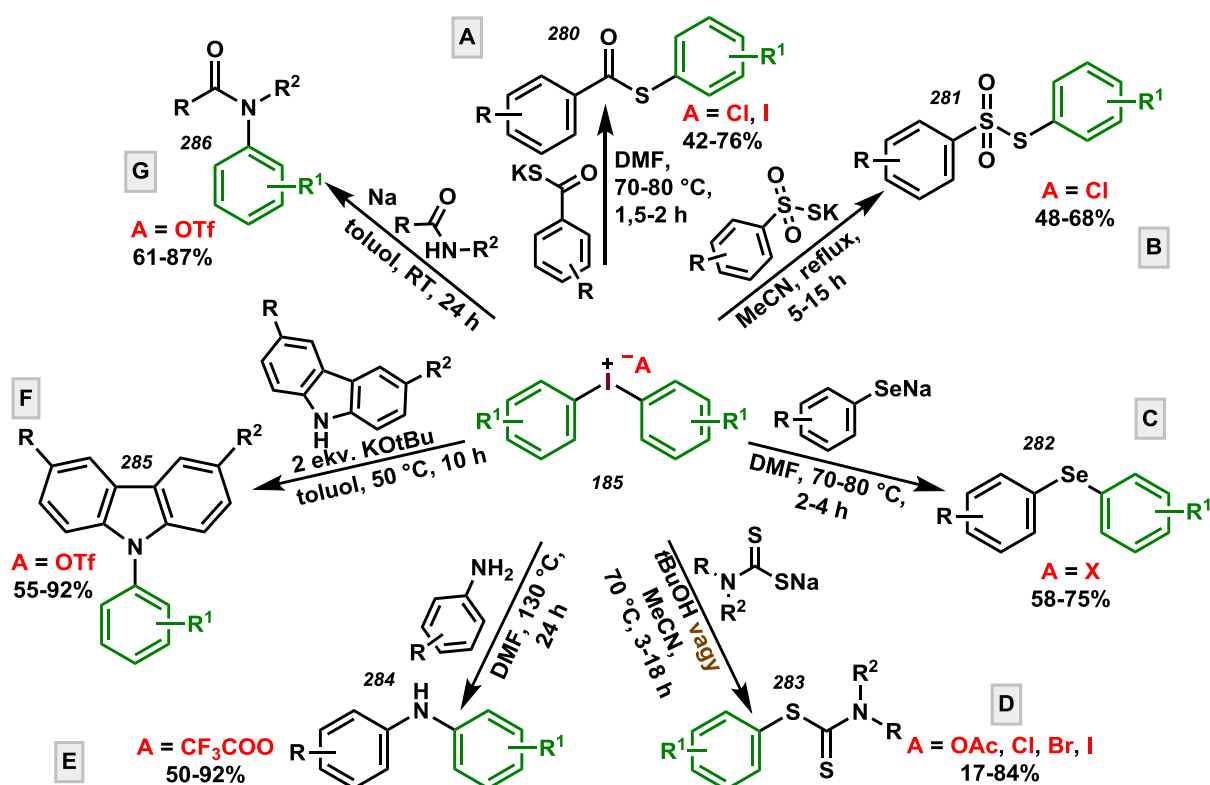
Fenolok és brómfenolszármazékok diariljodóniumsókkal történő *O*-arilezését (272) többen is leírták korábban²⁴⁷ (83. ábra, A reakció). Azonban Olofsson és munkatársai több oxigén-nukleofil arilezését végezték el a közelmúltban, így fenolokból^{248,249} diaril-étereket (273, 276 83. ábra, B reakció), helyettesített benzoészavakból^{249,250} arilbenzoátokat (274, 83. ábra, C), allil- és benzil-alkoholokból²⁵¹ ill. alifás alkoholokból²⁵² arilétereket (275, 277, 83. ábra, D és E reakció), *N*-hidroxi-szukcinimidekből²⁵³ ariloxiimideket (278, 83. ábra, F reakció), szubsztituált acetoxi-hidroxamátokból²⁵⁴ arilacetoxi-hidroxamátokat (279, 83. ábra, G reakció) és ezek gyűrűzárásával benzofuránokat állítottak elő.



83. ábra Átmenetifém-mentes *O*-arilezési reakciók diariljodóniumsókkal

A szintézisek megvalósításán kívül vizsgálták a nem szimmetrikus diariljodóniumsók szelektivitását is fenolokkal, anilinszármazékokkal és malonészterekkel történő átalakításokban.²⁵⁵ Quideau és munkatársai fenolok és naftolok arilezését vizsgálták hasonló körülmények között, és azt találták, hogy bizonyos esetekben nincs reakció, vagy nemcsak *O*-arilezés történik, hanem az aromás gyűrűn *orto*- vagy *para*-pozíciójában dearomatizáció során keletkező arilezett származék kialakulását is megfigyelték.²⁵⁶ A kén és szelénorganikusok közül a tiobenzóát sókból²⁵⁷ diariljodóniumsóval DMF-ben főzve aril-tioésztereket (280, 84. ábra, A reakció), kálium-tioszulfonátokból²⁵⁸ acetonitrilben refluxoltatva *S*-

ariltiosulfonátokat (**84. ábra, B reakció**), nátrium szelenátokból²⁵⁹ diarilszelenideket (**282, 84. ábra, C reakció**), nátrium-ditiokarbamidokból²⁶⁰ aril-ditiokarbamidokat (**283, 84. ábra, D reakció**) állítottak elő. A nitrogén nukleofilek közül anilinek jodóniumsókkal történő fémmentes *N*-arilezéséről Beringer 1953-as cikke után 2007-ben írt Carroll és Wood (**284, 84. ábra, E reakció**)²⁶¹, karbazolok²⁶² diariljodóniumsóval végzett *N*-arilezéséről 2012-ben publikáltak először (**84. ábra, F reakció**), fém nátriummal deprotonált arilamidok²⁶³ *N*-arilezéséről, pedig 2015-ben Olofsson és munkatársai számoltak be (**84. ábra, G reakció**). A diarilamidokat (**286**) jó kitermeléssel izolálták 24 órás reakcióidő után.

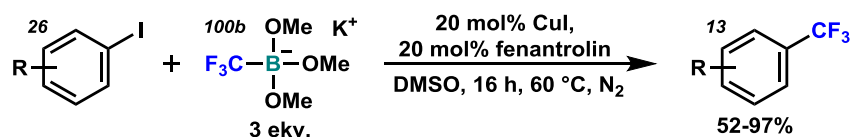


84. ábra Átmenetifém-mentes S-, Se- és N-arilezési reakciók diariljodóniumsókkal

3. Saját eredmények

3.1. A rézkatalizált trifluormetilezési reakció vizsgálata

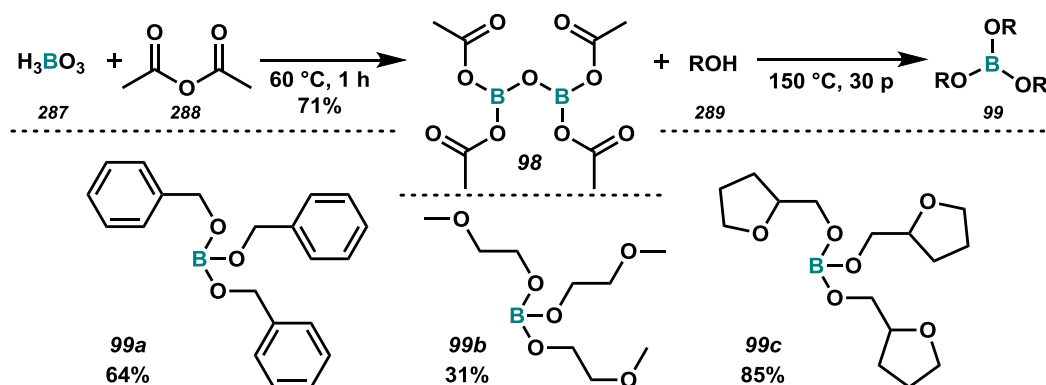
Az irodalomban található rézkatalizált trifluormetilezési reakciók áttekintését követően célunk egy hatékony, katalitikus trifluormetilezési eljárás kidolgozása, és az ehhez szükséges enyhe körülmények között is aktív katalizátor megtalálása volt, mely felhasználható aromás és heteroaromás rendszerek, így lehetséges gyógyszermolekulák szintézisére. Vizsgálataink alapját Gooßen és munkatársai által kidolgozott eljárás szolgáltatta⁵⁴, melyben katalitikus mennyiségű réz(I)-jodid és fenantrolin segítségével az általuk javasolt könnyen kezelhető trifluormetil-trimetilborát káliumsójával végezték a jód funkciós csoportok trifluormetil-csoportokra történő cseréjét (**85. ábra**).



85. ábra Aril-jodidok trifluormetilezése kálium trifluormetil-trimetilboráttal

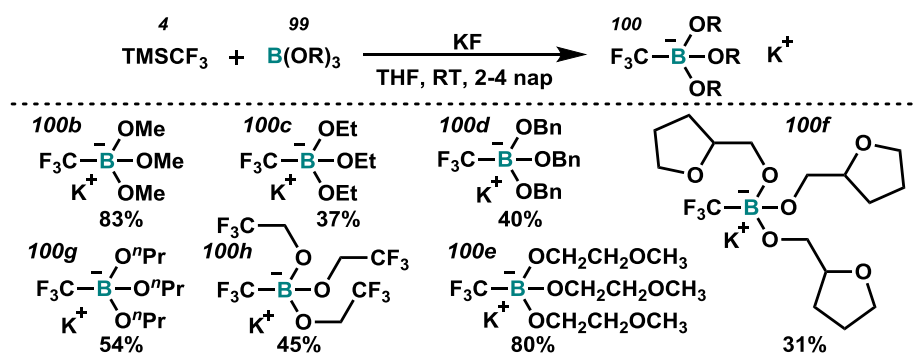
3.1.1. Trifluormetil-trialkil-borátsók előállítása és stabilitásvizsgálata

A trifluormetil-trialkilborátsók előállításánál néhány esetben a trialkilborátot is elő kellett állítani, mert a kereskedelemben nem kaphatók, vagy túl drágának bizonyultak. A reakciókhoz szükséges tetraacetil-diborátot bórsav és ecetsavanhidrid reakciójával állítottuk elő 71%-os kitermeléssel (**86. ábra**). Majd a megfelelő alkoholt a diboráttal reagáltatva és a reakcióelegyből kidesztillálva tisztán kaptuk meg **99c**-t közepes ill. **99a**-t és **99c**-t jó kitermeléssel (**86. ábra**).⁵⁴



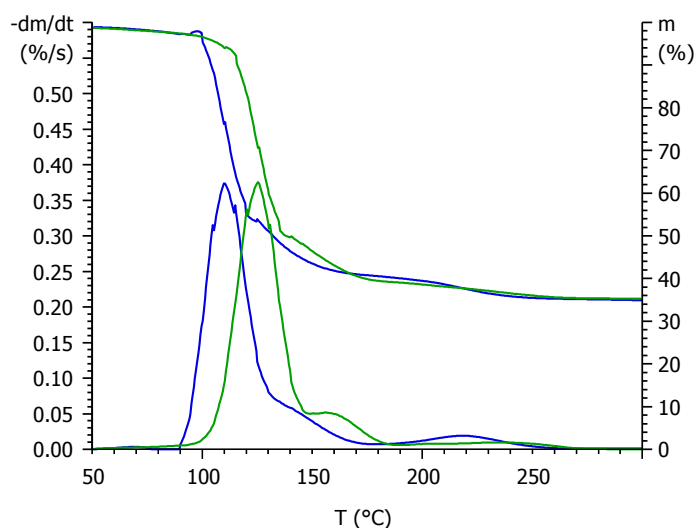
86. ábra Tetraacetoxi-diborát és trialkil-borátok előállítása

A trifluormetil-trialkilborátok előállítását minden esetben a trifluormetil-trimetilborát káliumsójára leírt recept alapján végeztük.⁵⁴ A kihevített és 120 °C-os szárítószekrényben tárolt kálium-fluoridot argon atmoszférában frissen desztillált tetrahydrofuranban szuszpendálva a trialkil-boráttal és a TMSCF_3 -nal addig kevertettük (kb. 2-4 napig), amíg a szuszpenzióból opálos, homogén oldat nem keletkezett. Az oldatot felére párolva pentánnal kikristályosítva közepes ill. jó hozamokkal kaptunk a fehér kristályos trifluormetil-trialkilborátsókat, bár az összesített kitermelés, ha a bórsavból indultunk ki, a legjobb esetben is csak 53% volt (**87. ábra**).⁵⁴



87. ábra Trifluormetil-trialkilborátok káliumsóinak előállítása

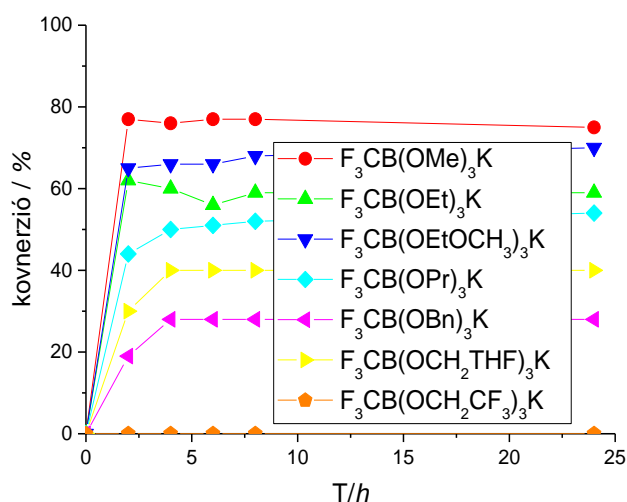
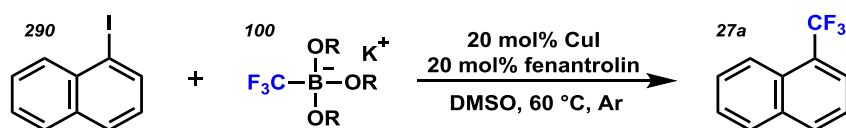
A borátsók olvadáspontjukon bomlanak, mely esetenként heves is lehet, ekkor tömegük is jelentősen megváltozik, mint az a **2. grafikon** termoanalitikai görbéin is látható. A kálium trifluormetil-trimetilborát 100 °C-nál és a kálium trifluoretal-trimetilborát 120 °C-nál jelentős (50%-os) tömegveszteségen esik át, majd a hőmérséklet további emelésével a kezdeti tömeg 30%-a marad vissza az illékony bomlástermékek távozását követően.



2. grafikon A $\text{K[B(OEt)}_3\text{CF}_3]$ és a $\text{K[B(OMe)}_3\text{CF}_3]$ termoanalitikai görbéje

3.1.2. A reakciókörülmények vizsgálata

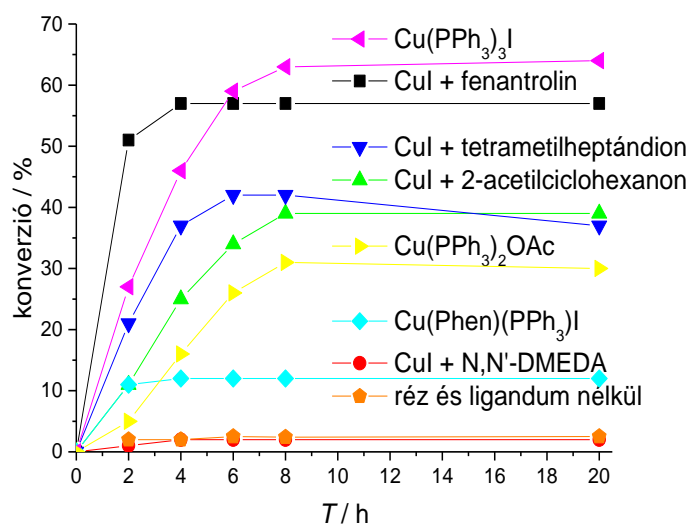
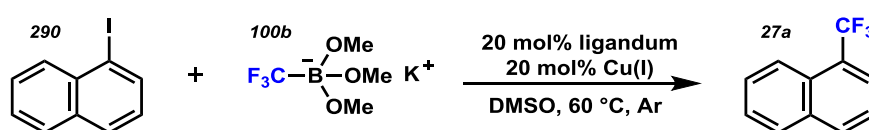
A kálium-trifluorometiltrialkil-borátok előállítását követően, megvizsgáltuk a sók aril-jodidok trifluorometilezésében történő alkalmazhatóságát is. Vizsgálatainkhoz modellvegyületként az 1-jód-naftalint választottuk. A kihevített és szeptumos kuppakkal zárható kis üvegbe bemért 3 ekvivalens borátsót, száraz és oxigénmentesített DMSO-ban 60 °C-on, argon atmoszférában, a cikkben⁵⁴ leírtak szerint reagáltatuk az 1-jódnaftalinnal. A konverzió időbeni alakulását 24 órán át követtük. A reakcióelegyből vett mintákat GC-MS segítségével analizáltuk, a konverzióértékek a kiindulási anyagra vonatkoztatva adtuk meg.



3. grafikon A borátsók reaktivitásának összehasonlítása

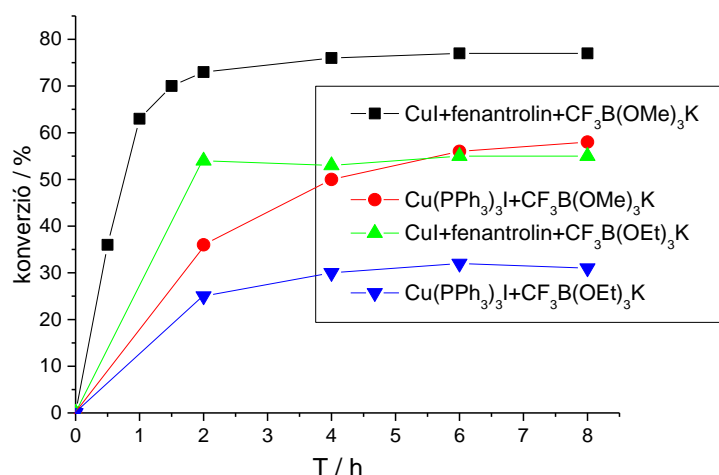
A 3. grafikonon összehasonlítva a különböző borátsók reaktivitását, megfigyelhető, hogy a szénlánc hosszának növekedésével csökkent a sók reaktivitása. Ez alól csak a trifluorometil-trimetoxietil- (▼) és a trifluorometil-trisztrifluoretill-borát (◆) volt kivétel. A trifluorometil-trimetoxietil-borát kálium sója (▼, 2 óra után 65%) aktívabb volt, mint a trifluorometil-trietilborát (▲, 2 óra után 60%), és a trifluorometil-trimetil-boráthoz (●, 2 óra után 78%) hasonlóan két óra után már nem keletkezett több termék. A trifluorometil-tripropil- (◆) trifluorometil-tribenzil- (◄) és trifluorometil-tri(tetrahidrofurfuril)-borátok (►) reakciói csak négy óra után kezdtek el lassulni, és érték el a közepes (◆, 50%, ◄, 30% és ►, 40%-os konverziókat). A trifluorometil-trisztrifluoretillborát (◆), pedig gyakorlatilag nem reagált (2 óra után 0,5%, mely nem változott később sem). Ezért a további vizsgálatok során a trifluorometil-trimetilborát kálium sóját használtuk.

Megvizsgáltuk a só reaktivitását különböző réz(I)vegyületek és ligandumok jelenlétében (**4. grafikon**). A **4. grafikonon** látható, hogy a katalizátor és ligandum nélkül (◆), csak 2%-ban képződik termék, ahogy az N,N'-dimetil-etiléndiamin (DMEDA) ligandum (●) esetében is. A további kipróbált kétfogú ligandumok közül pedig a fenantrolin (■) bizonyult a leghatékonyabbnak (4 óra után 57%), a Gooßen és munkatársai⁵⁴ eredményeihez hasonlóan. A rézkomplexek közül, a Cu(PPh₃)I komplex-szel (◀) hosszabb idő (8 óra) alatt, de magasabb 63%-os konverziót lehetett elérni, mint a réz(I)-jodid fenantrolin (■) rendszer esetén. A fenantrolin és trifenilfoszfán ligandumok együttes jelenléte a rézen (◆, 20 óra után is csak 12%), rontotta a katalizátor aktivitását, ahogy a tetrametil-fenantrolin (▼, 6 óra után csak 42%) elektronküldő metilcsoportjai is.



4. grafikon Réz(I) katalizátorok összehasonlítása

Az azonos körülmények között elvégzett vizsgálatoknál, melyek között csak időbeli eltérés volt, jelentős 20%-os konverziócsökkenést tapasztaltunk. Ez látható a **3. grafikon** első (●) és a **4. grafikon** első (■) adatsorainak összehasonlításakor. Ezt követően frissen előállított K[B(OMe)₃CF₃]-sóval újra elvégeztük a trifluormetilezési reakciót réz(I)-jodid katalizátor és fenantrolin ligandum (**4. grafikon**, 1. (■) adatsora) valamint Cu(PPh₃)I komplex (**4. grafikon**, 6. (◀) adatsor) segítségével (**5. grafikon**, 1. (■) és 2. (●) adatsor). Illetve ezzel párhuzamosan a K[B(OMe)₃CF₃] helyett K[B(OEt)₃CF₃] sóval is elvégeztük a trifluormetilezési reakciót a két katalizátorral (**5. grafikon**, 3. (▲) és 4. (▼) adatsor).

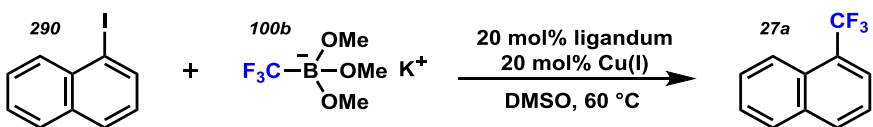


5. grafikon Két-két só és katalizátor összehasonlító

A $K[B(OMe)_3CF_3]$ és $Cu(PPh_3)I$ komplex (●, 2 óra után 72%, majd 4 óra után 75%) hasonló értékeket ért el, mint korábban a 3. grafikonon is látható (●) adatsornál, ahogyan a $K[B(OEt)_3CF_3]$ és réz(I)-jodid-fenantrolin rendszer is (▲) a 3. grafikonon szintén zöld háromszöggel (▲) jelölt adatsoránál. Ám a $K[B(OMe)_3CF_3]$, réz(I)-jodiddal és fenantrolinnal végrehajtott reakció (5. grafikon, (■) adatsor), most a korábbiánál magasabb konverzióval állt meg, és már egy óra után meghaladta a 60%-ot. A negyedik összeállítás $K[B(OEt)_3CF_3]$ és $Cu(PPh_3)I$ komplex (▼) meglepően alacsony értékeket ért el, és láthatóan kevésbé kedvez a trifluormetilezett termék keletkezésének szemben a réz(I)-jodid-fenantrolin rendszerrel. A grafikonokon látható azonos körülményekhez (20-20 mol% katalizátor és ligandum ill. 3 ekv. borátsó, DMSO, 60 °C, argon atmoszféra) tartozó legmagasabb termékkonverzió adatok eltérése, több lehetséges okra is visszavezethető. Így a sorozatos mintavétel miatt csökkenhet a reakció edény gőzterében jelen levő aktív komponens mennyisége, vagy esetleg a rendszerbe bejutó víz járhat gátló hatással. Valamint a frissen készített borátsó nagyobb reaktivitása és a tárolás közben tapasztalt aktivitáscsökkenése a borátsó stabilitását illetve könnyű eltarthatóságát is megkérdőjelezi.

Annak érdekében, hogy kiderítsük mi okozta a többször megismételt kapcsolások során tapasztalt konverziócsökkenést, az alábbi kísérletet hajtottuk végre (1. táblázat). A vizsgálatokhoz vákuumexikátorban kiszárítottuk a rézkomplexeket, a réz(I)-jodidot és a fenantrolin egy részét. Ezt követően elvégeztük a trifluormetilezési reakciókat a különféle víztartalmú ligandumokkal előzetesen kihevített mágneses keverőmagokkal és üvegcsében. Minden kísérleti összeállításból két-két párhuzamos reakciót indítottunk vízmentes DMSO-ban, az egyik sorozatból 8, a másik sorozatból 16 óra után vettünk mintát. Ezáltal az esetleges mintavétel okozta hibákat tudjuk észlelni. Az 1. táblázatban összefoglalt eredmények alapján

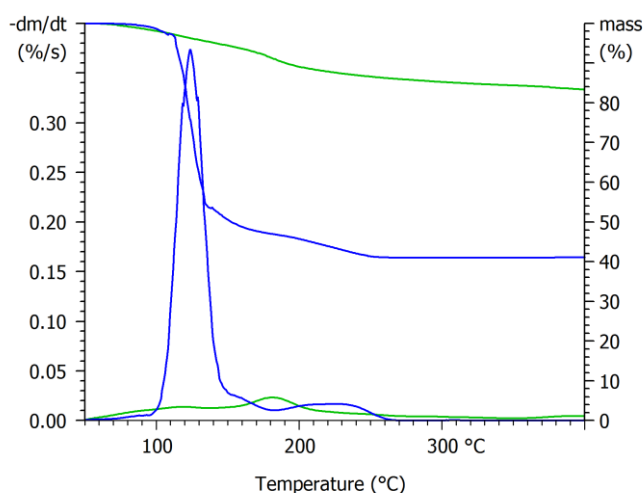
megállapítható, hogy a víz negatív hatással van a termék képződésére, ami lehet kristályvíz is (5. sor) vagy külön hozzáadott víz is (6. sor).



sor	katalizátor	ligandum	additív	konverzió, [%]	
				8 h	16 h
1	Cu(fen)PPh ₃ I	-	-	35	48
2	Cu(PPh ₃) ₃ I	-	-	46	61
3	CuI	fenantrolin	-	20	74
4	CuI	száritott fenantrolin	-	11	82
5	CuI	kristályvizes fenantrolin	-	10	10
6	CuI	fenantrolin	6 ekv. H ₂ O	1	1

1. táblázat A katalizátor és a ligandum víztartalmának hatása a konverzióra

A kísérletben a sorozatos mintavétel számottevő hibát nem okozott, azonban a vízmentes körülmények biztosításával magas konverzió érhető el a rézkatalizált folyamatban. Az eredmények alapján feltételeztük, hogy a víz nemcsak a reakcióra hathat károsan, hanem a trifluorometil-trimetilborátsó higroszkópos, és tárolás közben veszít az aktivitásából. Ez a kísérleti tapasztalat ellentmondani látszik a só stabilitásáról korábban leírtakkal.⁵⁴ A friss borátsó készítését követő olvadáspontmérésnél a korábban előállított K[B(OMe)₃CF₃] só olvadáspontját is megpróbáltuk újra mérni, ám az 250 °C-ig változatlan fehér anyag maradt. Tehát a korábban 100-120 °C körül olvadó és bomló borátsó a készítéstől számított idő múlásával fokozatosan átalakul és egy 300 °C-ig látszólag változatlan anyaggá válik.



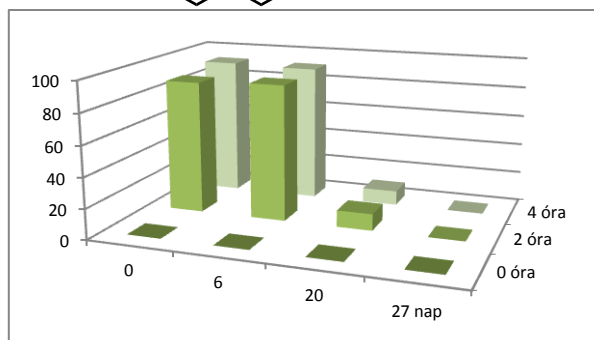
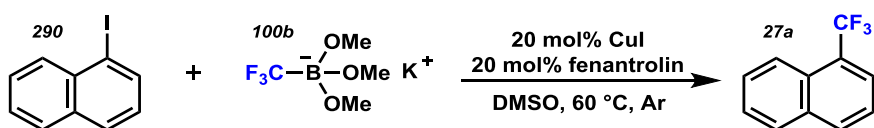
6. grafikon Az **aktív** K[B(OMe)₃CF₃] és az **inaktív** borátsó termoanalitikai görbéi

Ezt mutatja a **6. grafikon** is, melyen a K[B(OMe)₃CF₃] só valamint a borátsó inaktív változatának termoanalitikai görbéi láthatók. A felső kék görbe töréspontja mutatja az olvadás

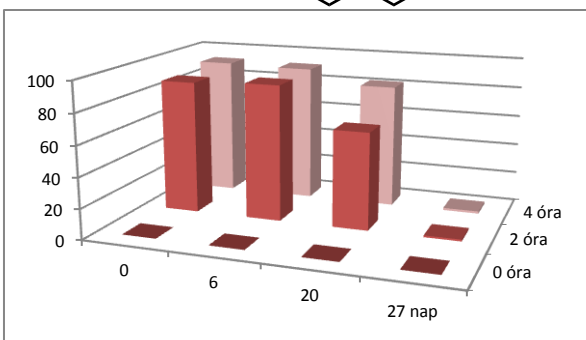
pont körüli heves bomlásból származó jelentős tömegvesztést, ami kb. a só tömegének 50%-a. Azonban az inaktív só, zöldel jelölt görbéjénél nem látható hirtelen tömegvesztés, csak lassú csökkenés 200 és 300 °C hőmérsékletek között.

3.1.3. A borátsók stabilitásának vizsgálata

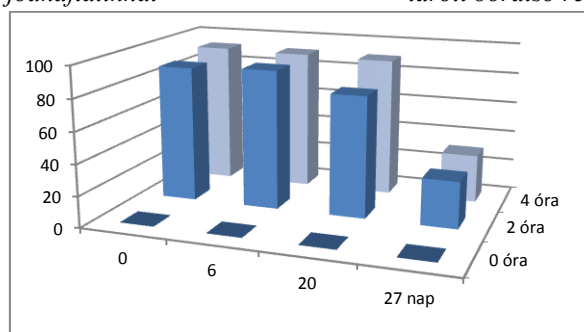
Az előző eredmények azt mutatták, hogy a trifluormetilezéshez használt borátsó feltehetően a tárolás során átalakul, és idővel inaktívvá válik. További kutatásainkban megvizsgáltuk a tárolás körülményeinek hatását a só reaktivitására. A trifluormetil-trimetilborát káliumsójából – egy nagyobb mennyiség elkészítését követően – a sót három részre osztottunk, az egyes mintákat három különböző módon tároltuk. A borát egy részét szobahőmérsékleten (22-25 °C) és levegőn tároltuk, a másodikat szobahőmérsékleten, de argon gáz alatt, a harmadikat pedig –20 °C-os fagyasztószekrényben argon védőgáz alatt. A különböző körülmények között tárolt sókkal 7–14 naponként elvégeztük a korábban is használt modellreakciót 1-jódnaftalinnal illetve ezzel párhuzamosan 1-klór-2-jód-4-(CF₃)-benzollal is, mint ¹⁹F-NMR mérések elvégzésére alkalmas modellvegyülettel reagáltattuk a borátsókat. A reakcióelegyekből kétóránként vett minták gázkromatográfiás analíziséből számított konverzióértékeket ábrázoltuk az idő függvényében. (2-7. diagram)



2. diagram A szobahőmérsékleten, levegőn tárolt borátsó reakciója 1-jódnaftalinnal



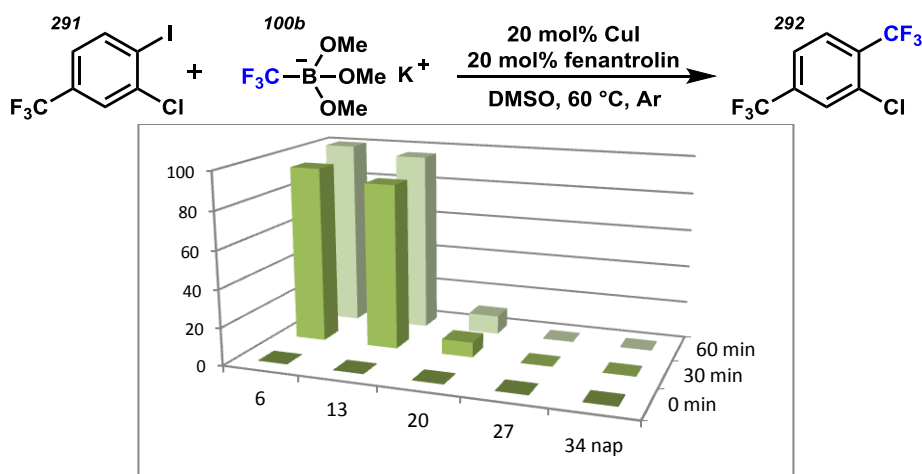
3. diagram A szobahőmérsékleten, argon alatt tárolt borátsó reakciója 1-jódnaftalinnal



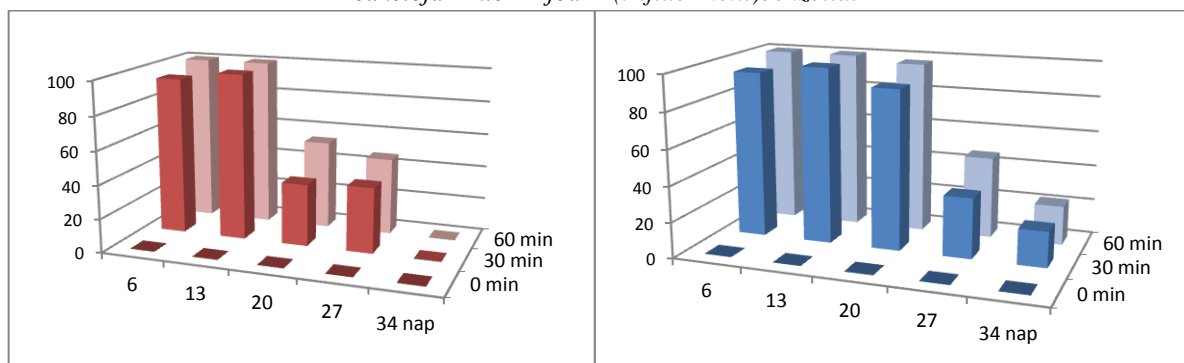
4. diagram –20 °C-os fagyasztóban, argon alatt tárolt borátsó reakciója 1-jódnaftalinnal

Az idő előrehaladtával a só aktivitása a tárolástól függetlenül csökken. A három mintából a szobahőn és védőgáz nélkül tárolt só veszítette el az aktivitását a leghamarabb. Már 20 nappal az izolálás után alig 10%-ban keletkezett a modellreakcióban trifluormetil-naftalin és 27 nappal később, pedig már nem képződött termék a borátsóból. Ezzel szemben a fagyasztóban, argon védőgáz alatt tárolt só őrizte meg legtovább a reaktivitását, még 27 nap elteltével is képződött termék. Tehát a bomlás sebessége a tárolási körülményekkel lassítható, de látszólag meg nem állítható (**2-4. diagram**).

A vizsgálatot egy másik, reaktívabb modellvegyülettel, az 1-klór-2-jód-4-(trifluormetil)-benzollal is elvégeztük, mely a molekulán lévő fluoratomoknak köszönhetően ^{19}F -NMR mérések elvégzésekor a konverzió meghatározását is lehetővé tette. Ezzel a diszubsztituált jódbenzolszármazékkal már egy óra alatt elérhető volt a teljes konverzió, és – a gyorsabb reakció miatt – a részben bomlást szenvedett sókkal az izolálást követő 27. napon túl is képződött kis mennyiségű termék (**5-7. diagram**).



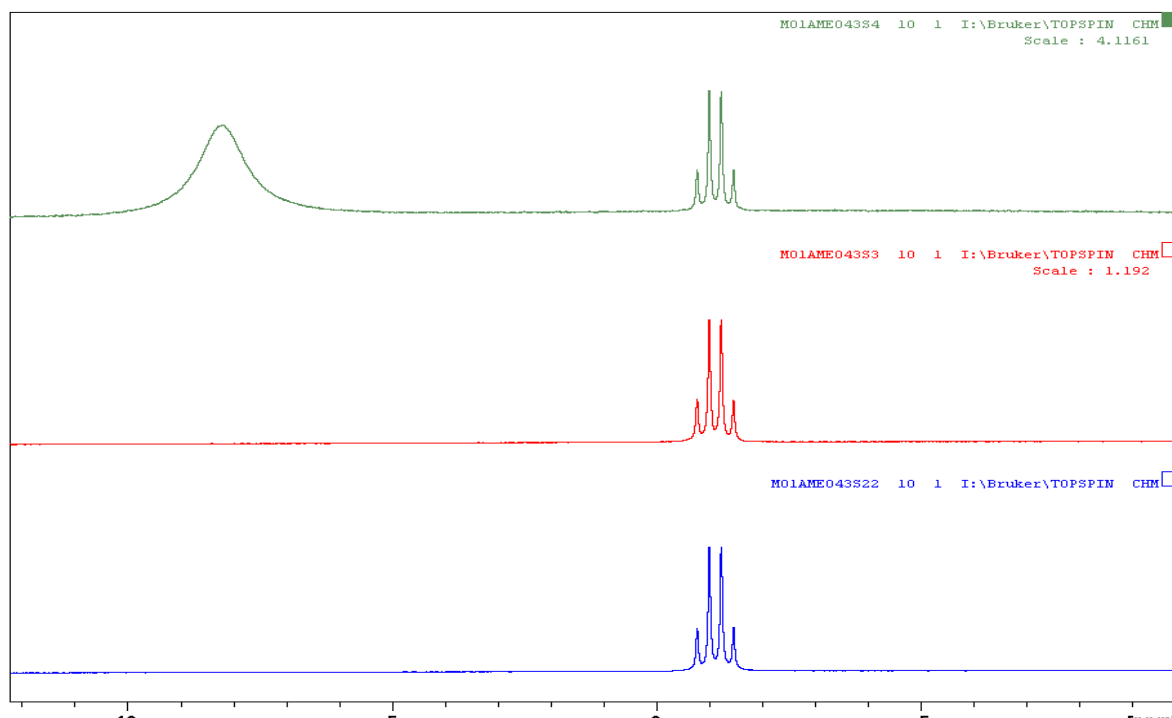
5. diagram A szobahőmérsékleten, levegőn tárolt borátsó reakciója 1-klór-2-jód-4-(trifluormetil)benzollal



6. diagram A szobahőmérsékleten, argon alatt tárolt borátsó reakciója 1-klór-2-jód-4-(trifluormetil)benzollal

7. diagram -20 °C-on, argon alatt tárolt borátsó reakciója 1-klór-2-jód-4-(trifluormetil)benzollal

A készítést követő 31. napon a háromféleképpen tárolt sóból D₂O-ban ¹¹B-NMR méréseket végeztünk. Az inert gáz alatt tárolt sók ¹¹B-NMR spektruma megegyezett, és csak egyféle bór magot tartalmazott (1,1 ppm-nél kvartett, mely felhasadás a CF₃-csoport fluor atomjaitól származik). A levegőn tárolt só spektrumában egy másik bór maghoz tartozó csúcs is megjelent 8,21 ppm-nél, amely feltehetően nem kapcsolódik közvetlenül fluoratomhoz vagy fluoratomot tartalmazó szénatomhoz. Azonban az eltolódás nem felel meg sem a B(OMe)₃ eltolódásának (18,0 ppm), sem a K[B(OMe)₄] eltolódásának (3,1 ppm) (**88. ábra**).

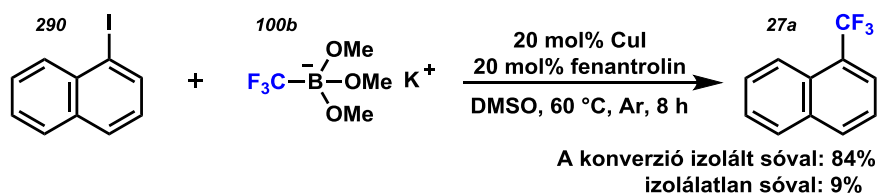


88. ábra A különféleképpen tárolt borátsók ¹¹B-NMR-spektrumai

Ezek alapján megállapítható, hogy a só szobahőmérsékleten nem stabil, csak speciális körülmények között tárolható és akkor is csak egy hónapnál rövidebb ideig. Ezen problémára megoldás lehet, ha a K[B(OMe)₃CF₃] sót izolálás nélkül, THF-es oldatával együtt adjuk a reakcióelegyhez vagy magában a reakcióelegyben hozzuk létre, ha ez DMSO-ban lehetséges.

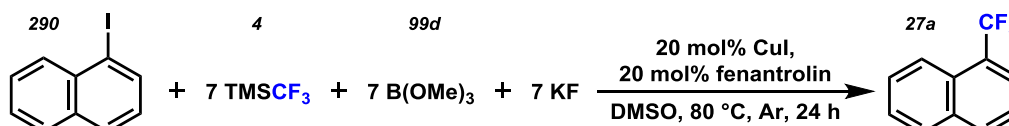
3.1.4. Az *in situ* generált borátsók reaktivitásának vizsgálata

A reaktivitás vizsgálatához, egy újabb adag trifluorometil-trimetilborátot állítottunk elő, majd a reakcióelegyet két részre osztva az egyik részt a THF-os oldatában hagytuk, míg a másik részt a korábbiakhoz hasonlóan izoláltuk. A szárított sót ill. az izolálatlan só THF-os oldatát is kipróbáltuk a modellreakcióban (**89. ábra**). A friss só, 8 óra után a korábbiakhoz hasonló 84%-os konverziót, az izolálatlan só THF-os oldata csak 9%-os konverziót ért el.



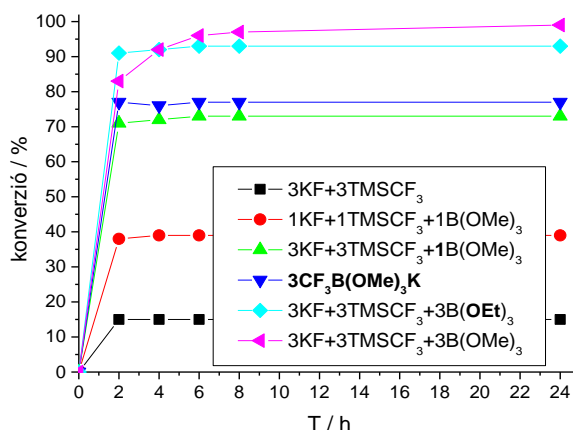
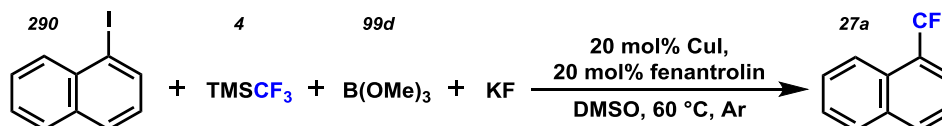
89. ábra Az izolált és izolálatlan só reaktivitásának összehasonlítása

Mivel a borító oldata nem bizonyult alkalmasnak, így azt is kipróbáltuk, hogy minden reaktáns egy edénybe mértünk össze, és ekkor vajon megtörténik-e a naftalinon a jód-trifluormetil csere. Ennek eldöntésére a só előállításához szükséges reagensek (TMSCF₃, B(OMe)₃, KF) hétszeres feleslegét vettük a jódnaftalinhoz képest és 80 °C-on 24 órán át kevertettük az elegyet, ami 88%-os konverzióval eredményezett trifluormetil-naftalint (90. ábra). Ez az eredmény azt a kérdést is fölvetette, vajon keletkezik-e az elegyben trifluormetil-trimetil-borító, illetve megvalósítható-e a kapcsolási reakció a B(OMe)₃ hozzáadása nélkül.



90. ábra In situ borító generálás és trifluormetilezés

Csökkentett reaktánsfelesleggel elvégezve a modellreakciót 3-3 ekvivalens KF és TMSCF₃ a B(OMe)₃ nélkül is képes a naftalint trifluormetilezni, de csak 16%-os konverzióval (7. grafikon, ■).

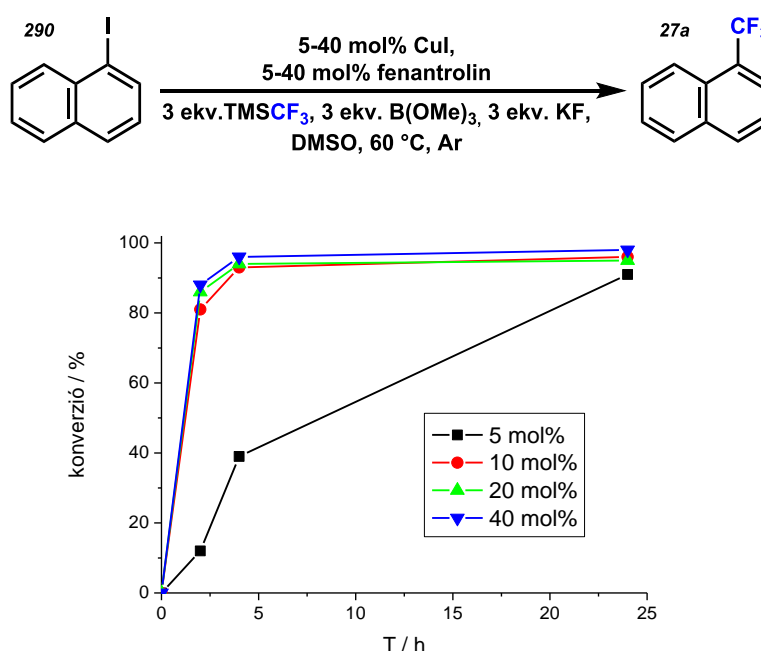


7. grafikon A borító előállításához szükséges reaktánsok és mennyiségük összehasonlítása

Ezen kísérlet alapján elmondható, hogy trialkil-borát jelenléte is szükséges a reakcióhoz. Amikor 1-1 ekvivalensre csökkentettük a reagensek mennyiségét, a reakció 40%-os konver-

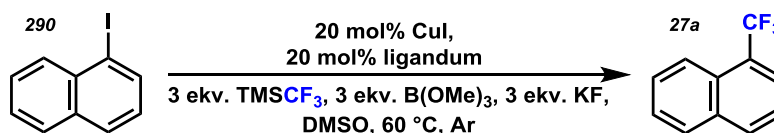
ziót ért el az első két órában, amely később sem változott (●). Abban az esetben, amikor 3-3 ekvivalens kálium-fluorid és TMSCF_3 valamint 1 ekvivalens borát jelenlétében reagáltattuk az 1-naftiljodidot (▲), a konverzió megközelítette a trifluormetil-trimetil-boráttal elérhető értékeket (▼). 3-3 ekvivalens kálium-fluorid, TMSCF_3 és trialkil-borát hozzáadásával a trifluormetilborátsóval elvégzett reakcióhoz hasonló, magas konverziókat kaptunk (◆, ▲).

A 7. grafikonon bemutatott eredmények alapján feltételezhetjük, hogy *in situ* generálható a trifluormetilező reagens, így érdemes tovább vizsgálni a reakció körülményeit. Változtatva az átalakításhoz használt réz(I)-jodid katalizátor és fenantrolin ligandum mennyiségét vizsgáltuk a konverzió mértékét. Az eredmények az mutatják, hogy 5–20 mol% katalizátor jelenléte szükséges a kapcsoláshoz.



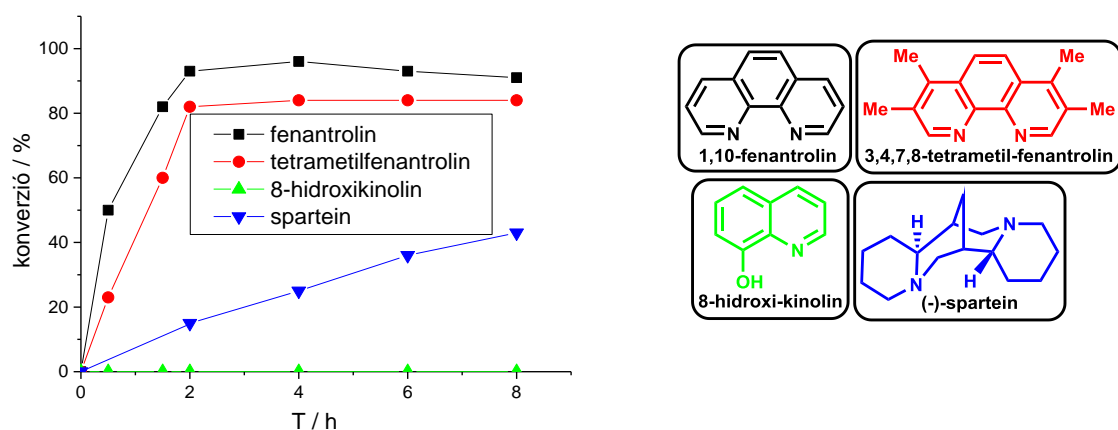
8. grafikon A katalizátor és a ligandum mennyiségének vizsgálata

Néhány korábban még nem próbált ligandummal is megvizsgáltuk a reakciót. (91. ábra)



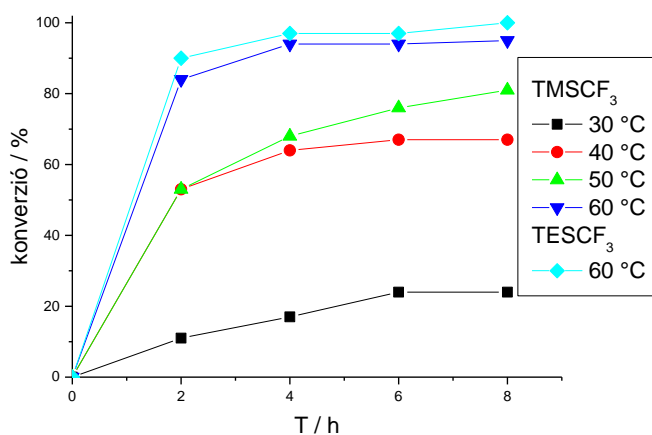
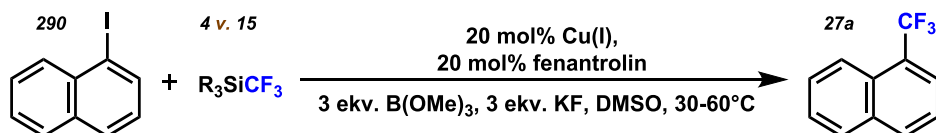
91. ábra Különböző kétfogú ligandumok reaktivitásának összehasonlítása

Azonban csak a tetrametil-fenantrolin (●) jelenlétében elvégzett reakcióban elért eredmény közelítette meg a fenantrolin (■) ligandummal korábban kapott konverzióértéket. A spartein (▼) a fentieknél jóval lassúbb reakció eredményezett, míg a 8-hidroxi-kinolin (▲) jelentős mértékben komplexálhatta a rezet, feltehetően ezért nem képződött egyáltalán kimutatható termék a reakcióban (9. grafikon).



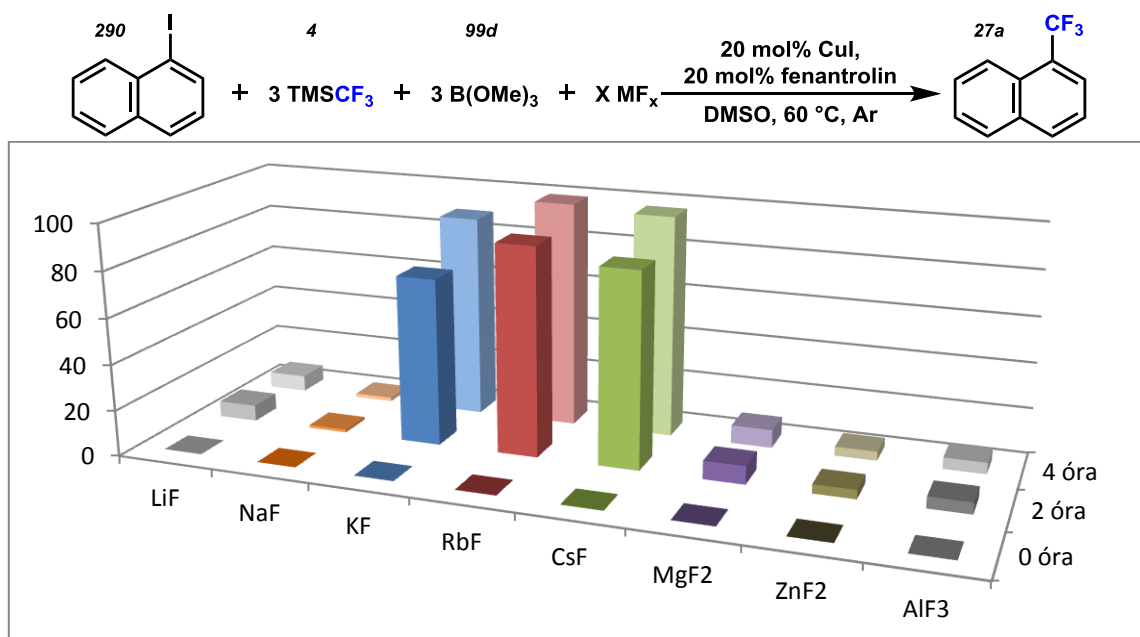
9. grafikon A ligandumfüggés vizsgálata

A TMSCF_3 60 °C-on közel azonos konverzióval reagál, mint a TESCF_3 . Csökkentve a reakció hőmérsékletét a konverzió is csökken. 10 °C-kal alacsonyabb hőmérséklet, már 20%-os konverzió csökkenés eredményez, 30 °C-on az átalakításban mindössze 25%-os konverziót értünk el 8 óra alatt (10. grafikon).



10. grafikon A reakció hőmérsékletfüggésének vizsgálata

A felhasznált fluoridforrás reakcióra gyakorolt hatásának vizsgálatok az tapasztaltuk, hogy csak a nátriumnál nehezebb alkálifém fluoridok kedveznek a reakciónak, és ezekkel a sókkal érhető el teljes konverzió (8. diagram).



8. diagram A TMSCF₃ bontásához szükséges fluorid kationfüggése

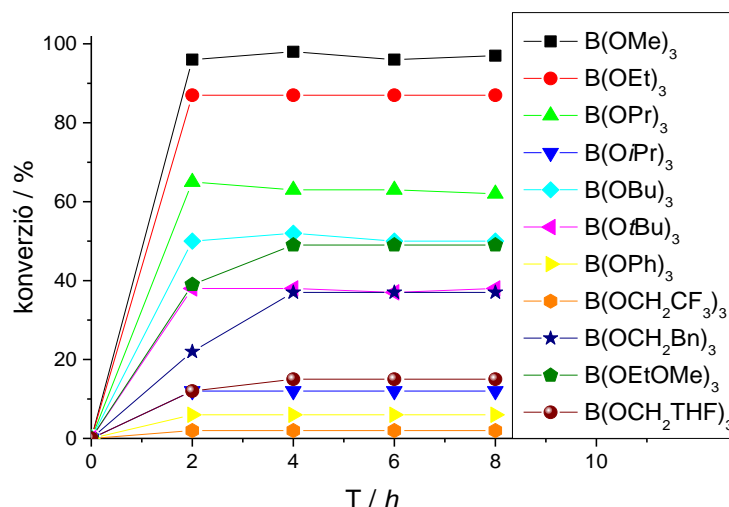
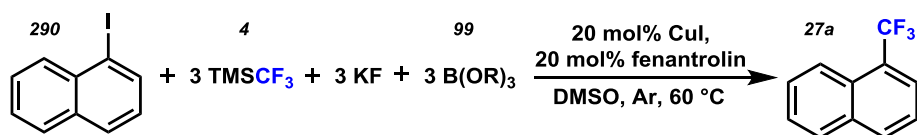
Megvizsgálva az oldószerhatást, a vízmentes DMSO-ot találtuk a legmegfelelőbb oldószernek (2. táblázat). A DMSO-n kívül az előzetesen nem abszolútizált szulfolánban és az absz. DMF-ban lehetett 40% körüli konverziót elérni, az oldószerkeverékek közül pedig csak a DMF-DMSO 1:1 elegy közelítette meg az absz. DMSO-ban elérhető konverziót, ami alapján a DMF csak rontja a katalitikus rendszer aktivitását (2. táblázat).

Chemical reaction scheme showing the conversion of compound 290 (1-iodo-2-naphthol) to compound 27a (1-(trifluoromethyl)-2-naphthol) using 3 equivalents of TMSCF₃ (4), 3 equivalents of B(OMe)₃ (99d), and 3 equivalents of KF in the presence of 20 mol% CuI and 20 mol% phenantroline in a solvent at 60 °C under argon.

sor	oldószer	konverzió, [%]		sor	oldószer	konverzió, [%]	
		2 h	6 h			2 h	6 h
1	absz. ^t BuOH	0	0	8	DMF-DMSO 99:1	29	29
2	absz. toluol	0	0	9	DMF-DMSO 9:1	37	39
3	absz. MeCN	15	19	10	DMF-DMSO 1:1	77	83
4	absz. dioxán	11	13	11	DMA	4	4
5	szulfolán	41	48	12	NMP	3	9
6	absz. DMSO	89	96	13	DMSO	8	8
7	absz. DMF	42	44	14	DMF	2	2

2. táblázat Az oldószer hatása a trifluormetilezési reakcióra

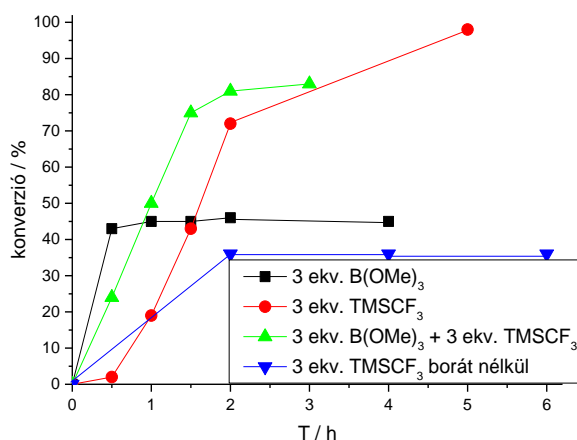
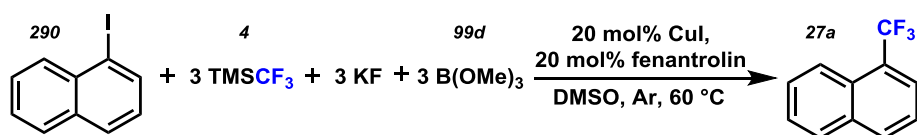
A trifluormetilezési reakcióban vizsgáltuk a különböző alkilcsoporttal szubsztituált borátok hatását. A vizsgálatok során azt tapasztaltuk (11. grafikon), hogy az alkilcsoport láncosságának növelésével az átalakításban elért konverzió csökken.



11. grafikon A különböző borátok reaktivitásának összehasonlítása

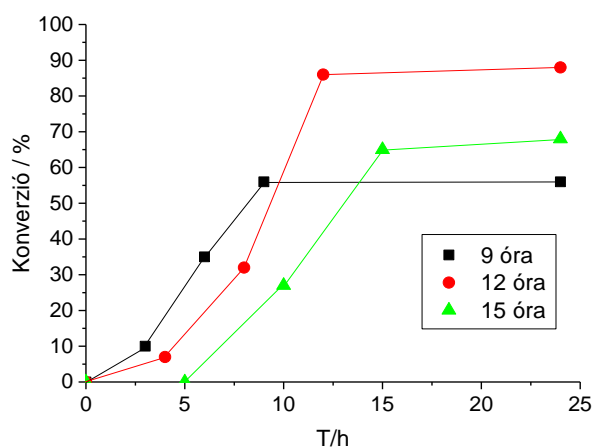
A B(OMe)₃ (■) segítségével közel teljes konverziót értünk el, hasonlóan a frissen készített K[B(OMe)₃CF₃] sóval elérhető konverzióhoz. A B(Obu)₃ (◆) segítségével *in situ* generált borátsó kb. 50%-os konverzió elérésére volt képes, ahogy a butilcsoporttal kb. azonos hosszúságú metoxi-etil láncot tartalmazó B(OCH₂CH₂OMe)₃ (◆) is. Az elágazó lánc szintén ronthatja a reaktivitást, aminek talán szterikus oka lehet. Ez látható a B(OiPr)₃ (▼) esetében, mely kb 10%-os konverzió értékeket eredményezett, szemben a B(OPr)₃ (▲) 60%-ot meghaladó eredményeivel. Azonban a nagyobb térigényű *tert*-butilcsoportokat tartalmazó B(OrBu)₃ (◀) reaktívabbnak bizonyult, és a benzilcsoportokat tartalmazó B(OBn)₃ (★) reaktivitásához hasonló 40% körüli konverzió értéket ért el. Az igen bomlékony trifenilborát (◀) 10% alatti konverziót ért el, hasonlóan az elektronszívó trifluormetil-csoportokat tartalmazó B(OCH₂CF₃)₃ (●) reaktivitásához.

A korábbi vizsgálatok során optimálisnak adódott háromszoros reaktánsfelesleg esetleges csökkenthetősége érdekében kipróbáltuk, hogyan alakul a reakció lefutása, ha a TMSCF₃-t vagy a borátot, esetleg mindkét reaktánt együtt, lassan (két óra alatt), DMSO-ban oldva adagoljuk be a reakcióelegybe fecskendő pumpa segítségével (12. grafikon). Ha a 3 ekvivalens trimetilborátot adagoltuk be (■) 1,5 ekvivalens/óra sebességgel, a reakció 43%-os konverziót ért el fél óra alatt, és ezt követően nem változott, pedig ekkor még kb. 0,75 ekvivalens borát volt a rendszerben. Az így elért konverzió magasabb volt, mint amikor 3 ekvivalens borát bemérése nélkül adagoltuk be (két óra alatt) a TMSCF₃-t (▼).



12. grafikon A borátsóképzéshez szükséges folyékony reaktánsok 2 órán át tartó beadagolása

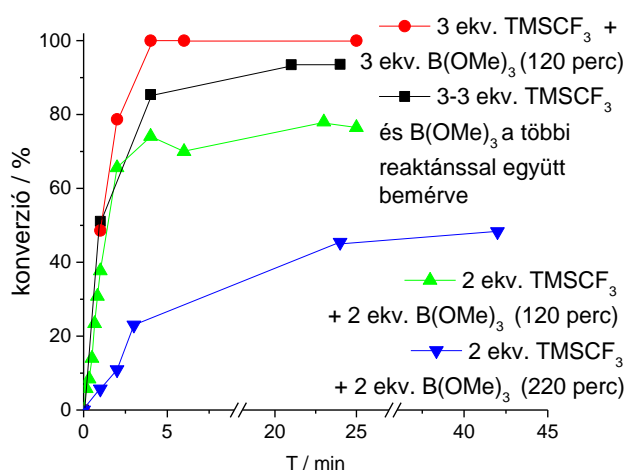
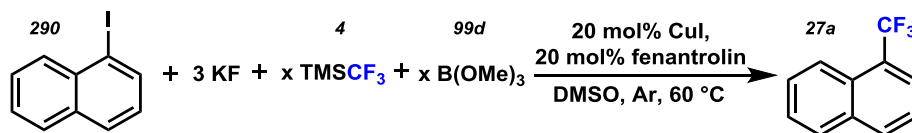
Ha a borátot és a szilánt együttesen adagoltuk be (▲), a konverzió a beadagolás végére elérte és kissé meg is haladta a 80%-ot, ami a duplája volt a borát beadagolásakor tapasztaltaknak. A szilán lassú, 2 órán keresztül történő beadagolása eredményeként (●) közel teljes konverzió érhető el, ekkor a borátot a többi reaktánssal együtt mértük be beadagolás előtt (12. grafikon).



13. grafikon A szilán lassú becsepegtetése (9, 12, 15 óra alatt)

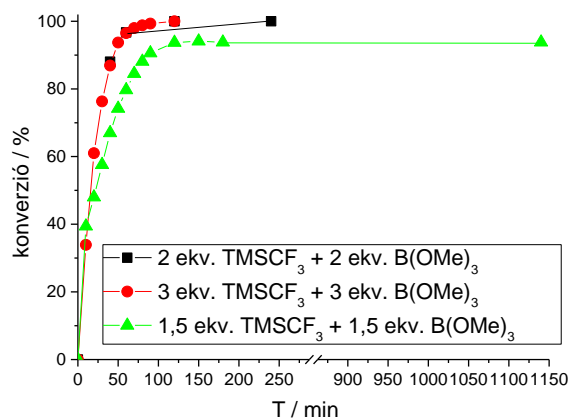
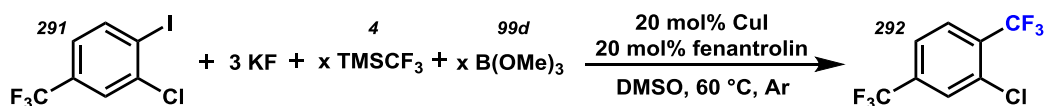
Ha a 3 ekvivalens szilán becsepegtetési idejét tovább lassítottuk 9, 12 és 15 órára, nem sikerült elérni a teljes konverziót (13. grafikon). Ezért a továbbiakban a borát és szilán együttes beadagolását vizsgáltuk. Két órás beadagolási idővel azonos mennyiségű borát és szilán reagenst csepegtettünk a reakcióelegyekhez (14. grafikon). 3-3 ekvivalens reagenssel

(●) 4 órán belül elérhető a teljes konverzió, gyorsabban, mint amikor egyszerre mértünk össze minden reaktánst (■). Amikor csökkentettük a borát és a szilán mennyiségét (2-2 ekvivalensre) az elérhető konverzió is csökkent (▲), bár kevésbé, mint amikor a beadagolási időt növeltük (2 órától 3 óra 40 percre). Ebben az esetben azonban a reakció is lassult és csak 50%-ban képződött termék (▼).



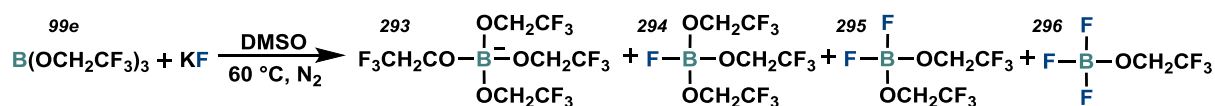
14. grafikon 1-jódnaftalin trifluormetilezése

Ha a jódnaftalinnál elektron-hiányosabb, ezáltal reaktívabb jódvegyületet használunk kiindulási anyagnak, mint az 1-klór-2-jód-4-trifluormetilbenzolt (15. grafikon), akkor a reakció lefutása ¹⁹F-NMR mérések elvégzésével is követhetővé válik.



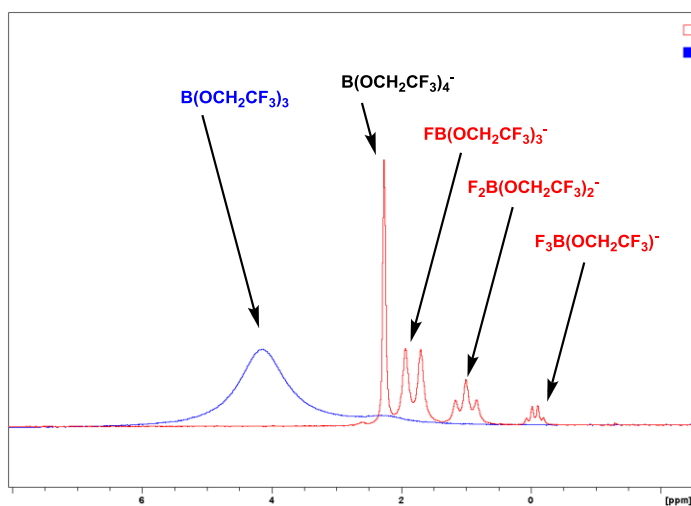
15. grafikon 1-klór-2-jód-4-(trifluormetil)-benzol trifluormetilezése

Ez esetben a 3-3 ekvivalens borát és szilán mennyisége (■) 2-2 ekvivalensre csökkenthető (●) jelentősebb konverziócsökkenés nélkül. A szilán és borát reagens mennyiségének további (1,5-1,5 ekvivalensre) csökkentése során is csak kismértékű konverziócsökkenést tapasztaltunk (▲). A korábbi vizsgálatok alapján a borátsóval végzett trifluormetilezéseknél a teljes konverzió eléréséhez a reagensből 3 ekvivalensre volt szükség. Az *in situ* generált borátreagenssel végzett átalakításoknál sem lehet a kevésbé aktív jódvegyületeknél kettő ekvivalens alá csökkenteni a reaktánsok mennyiségét, az elérhető konverzió csökkenése nélkül. Ezen tapasztalatok valamilyen mellékreakció jelenlétét feltételezik, mely a reakció közben vagy gátolja a termék képződését vagy az aktív reagens koncentrációját csökkenti. Ennek kiderítésére olyan módszert kell választanunk, amivel követni tudjuk a reakcióelegyben a B-CF₃ kötések kialakulását illetve elbomlását. Erre alkalmas módszer lehet a reakció NMR készülékkel való vizsgálata, mellyel például ellenőrizhető, hogy a trifluormetilezési reakció során vajon a kálium-fluorid csak a TMSCF₃ bomlására van-e hatással. A B(OMe)₃ mellett a stabilabb B(OCH₂CF₃)₃ reakcióját is célszerű NMR készülékkel megvizsgálni. A B(OCH₂CF₃)₃ egyaránt követhető ¹¹B és ¹⁹F mérések elvégzésével és a bór magokon a fluoratomok okozta felhasadás megkönnyíti a keletkező molekulák azonosítását. Először csak a borát és a kálium-fluorid reakcióját vizsgátuk NMR készülék segítségével (92. ábra).



92. ábra A trisz-trifluoretilborát reakciója kálium-fluoriddal

A reaktánsok 1-1 ekvivalensének összemérését követően, illetve 24 órán át 60 °C-os DMSO-ban való kevertetésüket követően felvettük ¹¹B-NMR spektrumaikat. Kezdetben csak a B(OCH₂CF₃)₃ és B(OCH₂CF₃)₄⁻ egymásba érő széles jele volt látható (93. ábra **kék** spektrum), majd egy nappal később a B(OCH₂CF₃)₃ teljesen elreagáltatva három másik vegyületet hozott létre, melyekben eltérő számú B-F kötés található (93. ábra **piros** spektrum). A három új bórvegyület a bór mag felhasadását okozó fluoratomok miatt három növekvő számú fluor-bór kötést tartalmazó vegyület lehet, míg a szinglett jel az ezekkel párhuzamosan keletkező *tetrakis*-trifluoretilborát anion bór magjától származhat. A 3. táblázatban az egyes bór magok eltolódása és százalékos megoszlásai láthatóak.

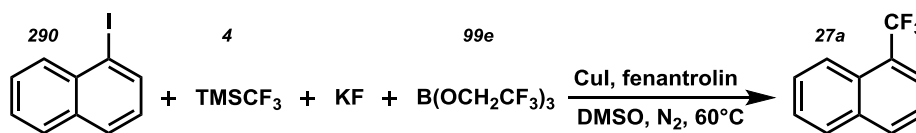


93. ábra A $B(OCH_2CF_3)_3$ -KF reakció ^{11}B -NMR-spektrumai

vegyület	eltolódás / ppm	eloszlás	
		0 h	24 h
$B(OCH_2CF_3)_3$	4,12	80%	0
$B(OCH_2CF_3)_4^-$	2,26	20%	29%
$F_3B(OCH_2CF_3)$	-0,7	0	9,6%
$F_2B(OCH_2CF_3)_2$	0,99	0	23,7%
$FB(OCH_2CF_3)_3$	1,83	0	37,7%

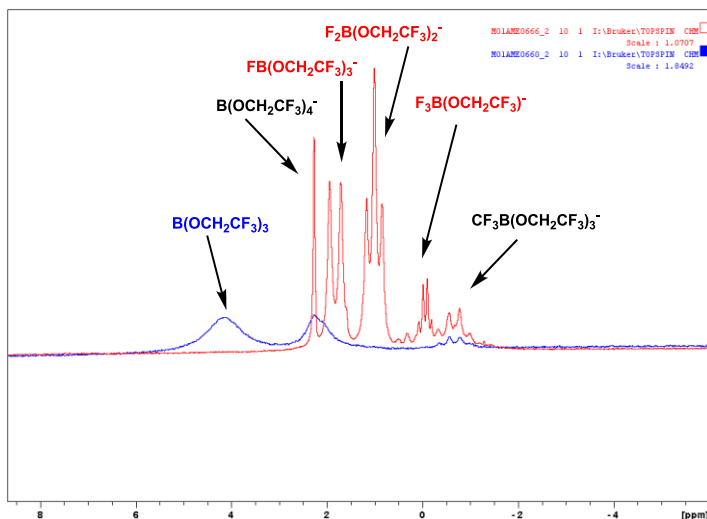
3. táblázat ^{11}B -NMR eltolódások és százalékos eloszlásuk

A fentiekhez hasonló módon az 1-jódnaftalinos modellreakcióval is elvégeztük a ^{11}B -NMR méréseket az összemérést követően, illetve 24 óra eltelte után (94. ábra).



94. ábra 1-jódnaftalin trifluorometilezése trisz-trifluoretil-boráttal

A 60 °C-os kevertetést megelőzően itt nemcsak a korábban is látott két bórmag, de a $CF_3B(OCH_2CF_3)_4^-$ anion is megjelenik (95. ábra **kék** spektrum). Majd egy nappal később a $B(OCH_2CF_3)_3$ teljes elbomlását követően itt is megjelennek az F-B kötést tartalmazó borátok, és megnő a $CF_3B(OCH_2CF_3)_4^-$ anion mennyisége is (95. ábra **piros** spektrum).



95. ábra A $B(OCH_2CF_3)_3$ -KF reakció ^{11}B -NMR-spektrumai

vegyület	eltolódás / ppm	eloszlás	
		0 h	24 h
$B(OCH_2CF_3)_3$	4,12	44%	0
$B(OCH_2CF_3)_4^-$	2,26	38%	8,7%
$CF_3B(OCH_2CF_3)_3$	-0,57	18%	10,4%
$F_3B(OCH_2CF_3)$	-0,7	0	17,4%
$F_2B(OCH_2CF_3)_2$	0,99	0	36,5%
$FB(OCH_2CF_3)_3$	1,83	0	27%

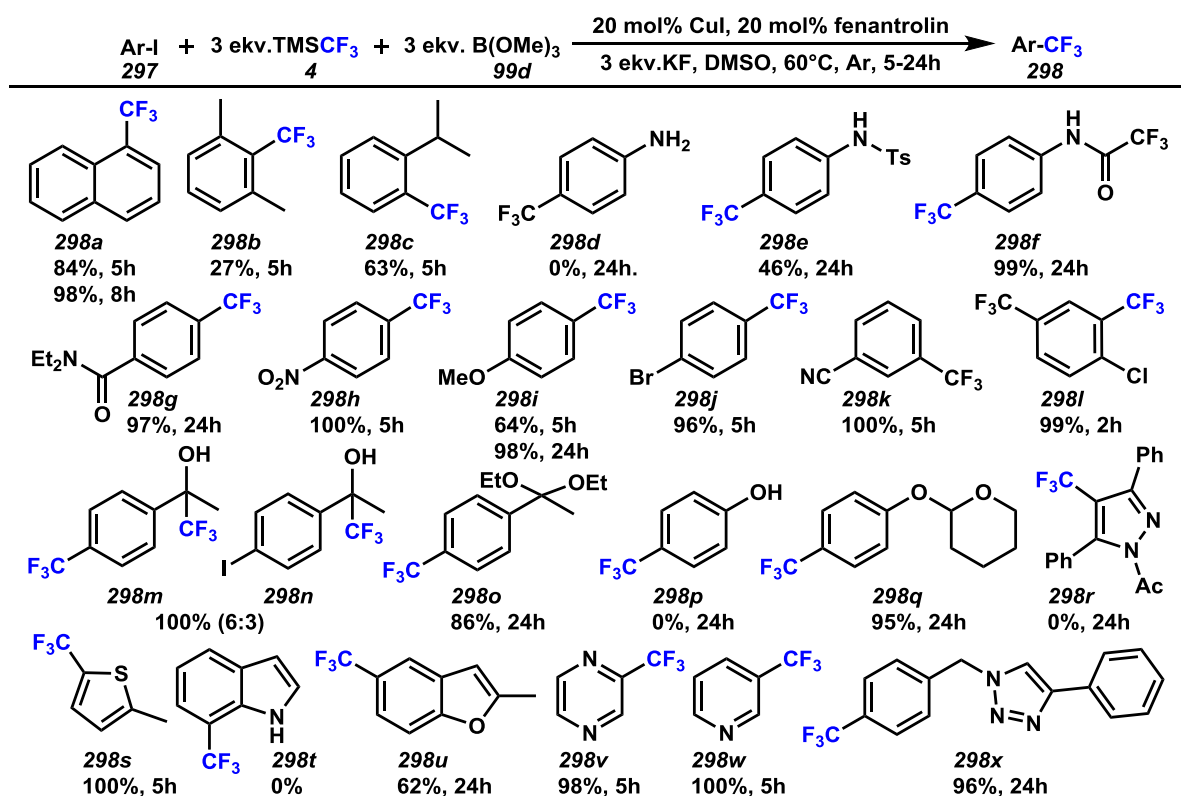
4. táblázat ^{11}B -NMR eltolódások és százalékos eloszlásuk

A 4. táblázatban az egyes bórmagok eltolódása és százalékos megoszlása látható. A spektrumok alapján a KF nemcsak a $TMSCF_3$ bomlására van hatással, és ezáltal elősegíti a

trifluormetil-borátok képződését, hanem az alkil-borátot is bontja ezzel párhuzamosan. A két egymással versengő folyamat miatt kell a reagensekből 3 ekvivalens illetve aktívabb jódegyületeknél, ahol kevésbé jelentős a mellékreakció mértéke, 2 ekvivalens. Így az *in situ* generált reaktív borátsóból a jód-CF₃ csere végéig marad elegendő trifluormetilező reagens.

3.1.5. A reakció preparatív alkalmazhatóságának vizsgálata

A trifluormetilezési reakció optimális körülményeinek felderítése után az átalakítás kiterjeszthetőségét is megvizsgáltuk. Ezekhez a kísérletekhez számos, eltérő szterikus és elektronikus tulajdonságú funkciós csoportot tartalmazó aromás jódegyületet használtunk (96. ábra). A vizsgált vegyületek a legtöbb esetben 5 és 24 óra közötti reakcióidő alatt elérték a teljes konverziót. Elektronküldő és elektronszívó csoportokat tartalmazó aromás jodidokkal egyaránt jó funkciós csoport toleranciát tapasztaltunk. Azonban a szabad amin- (298d, 298s) és hidroxilcsoportokat (298p) tartalmazó molekulák esetében nem képződött termék.

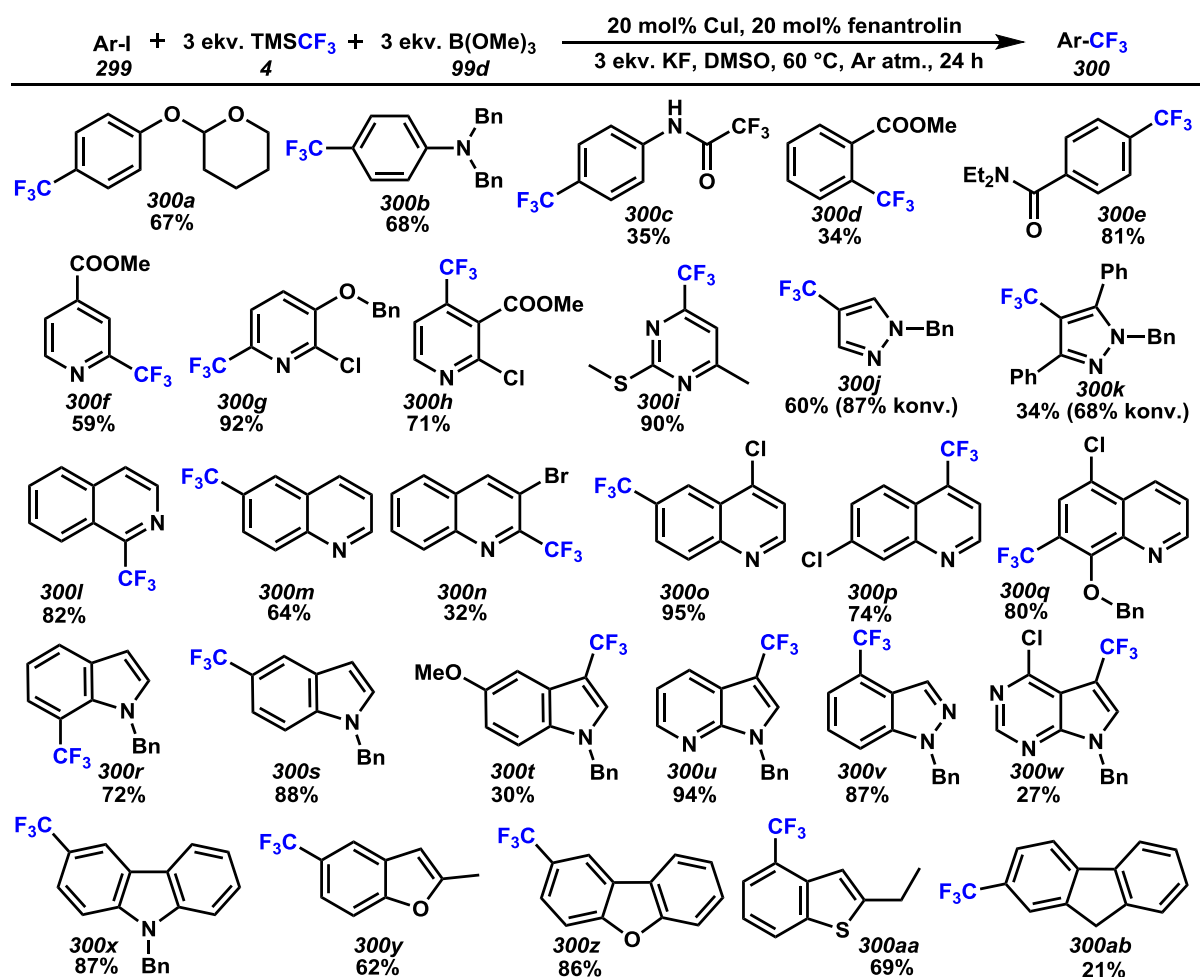


96. ábra A funkciós csoport tolerancia vizsgálata, (GC-MS konverzió, reakcióidő)

Melléktermék képződésével csak az aldehid- és ketocsoportok esetében kell számolni, mert ezekkel a funkciós csoportokkal a TMS-CF₃ gyorsabban reagál, minthogy teljesen lejátszódna a jód-CF₃ csere. Az ilyen molekulák ketáljai (298o) szelektíven trifluormetilezhetőek a jódon. Megfelelő védőcsoportokkal való ellátásuk után viszont 24 óra alatt elérhetővé vált a teljes

konverzió a 4-jódanilból képzett 4-jódtrifluoracetanilid, a 4-jódfenol tetrahidropiránnal és az aromás jódkarbonsavak metilcsoporttal védett származékai esetében is. Aromás aldehidekkel és enolizációra képes aril-keetonokkal a $K[CF_3B(OCH_3)_3]$ -só és a KF-dal bontott $TMSCF_3$ is készségesen és gyorsabban reagál, mint amilyen gyorsan a jód- CF_3 csere végbemenne. Ezt igazolta a 4-jód-acetofenon trifluormetilezésekor kapott termékelegy, melyben a kiindulási anyag teljes egészében trifluormetil-(4-jódfenil)-propanollá alakult és csak kétharmadán történt meg a jód- CF_3 csere. Az acetyl csoport nem bizonyult alkalmas védőcsoportnak, mert az *N*-acetyl-difenil-jódpirazol egyáltalán nem volt trifluormetilezhető, ellentétben a benzilvédett származékával.

A preparatív alkalmazhatóság vizsgálatát kevésbé illékony aromás és főleg heteroaromás vegyületeken végeztük 2 mmol-os méretben, melyeknél egyaránt jó funkciós csoport toleranciát tapasztaltunk (97. ábra).



97. ábra A preparatív alkalmazhatóság vizsgálata, (izolált termelések, 24 órás reakcióidőknél)

A tetrahidropirán védőcsoporttal ellátott 4-jódfenol és a benzil védőcsoporttal rendelkező 4-jódanilin egyaránt 70% körüli hozammal volt izolálható (299a és 299b). Ha trifluoracetil

védőcsoportot alkalmaztunk a 4-jódanilinnél, a kitermelés a felére csökkent (**299c**), ahogy hasonló, 34%-os kitermeléssel sikerült izolálni az *orto*-trifluormetil-benzoészav-metilésztert (**299d**). Az előbbieknél is jobb, 81%-os hozamot sikerült elérni a 4-trifluormetil-dietilbenzamid esetében (**299e**). A vizsgált benzilvédett pirazolok esetében a többi kiindulási anyagtól eltérően nem sikerült elérni a teljes konverziót (**299j**, **299k**). A piridinszármazékok (**299f-h**) jó (59–71%) és kiváló (92%) kitermelésekkel voltak izolálhatók, a kinolin- (**299m-299q**) és izokinolinszármazékokkal (**299l**) egy kivétellel jó hozamokat sikerült elérni. A szubsztituátlan benzilvédett jóindolok (**299r-v**) jó hozammal voltak előállíthatók, kivéve az N-benzil-5-metoxi-3-trifluormetilindol (**299t**), mert fényérzékenysége okán csak 30%-ban sikerült izolálni, ahogy a deazapurinszármazék (**299w**) kitermelése sem haladta ezt meg. Jó kitermeléssel voltak izolálhatóak a karbazol (**299x**), a benzofurán- (**299y**, **299z**) és benzotiofénszármazékok (**299aa**). A legalacsonyabb kitermelést a 2-trifluormetilfluorén trifluormetilezésénél érték el (**97. ábra**). A trifluormetilezés ilyen fajta alkalmazhatóságát összesen 28 aromás és heteroaromás vegyületen mutattuk be.²⁶⁴

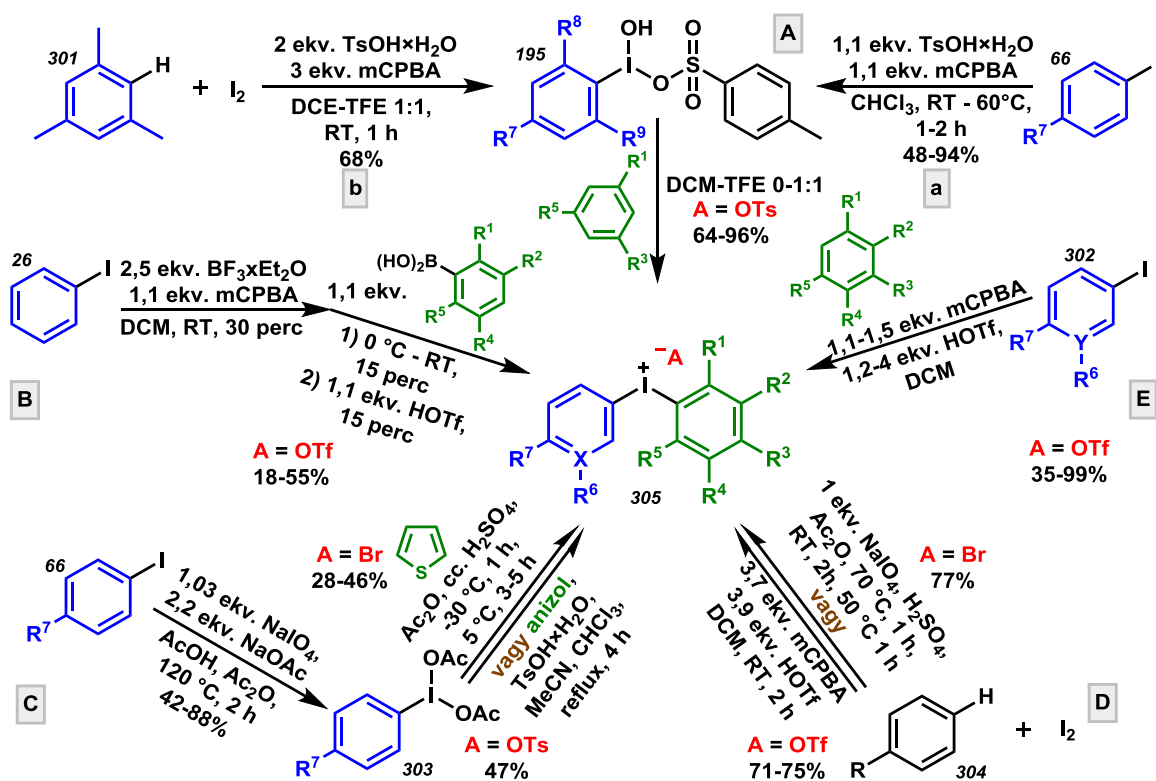
3.2. *N*-arilpirazolok előállíthatóságának vizsgálata

Az *N*-arilpirazolok a szerves kémiai átalakításokban és a gyógyszeriparban is nagy népszerűségnek örvendenek. Azonban előállításuk különösen a gyógyszeripar számára fontos, ahol nagyszámú egy-két funkciós csoportban különböző vegyületet használnak fel a vizsgálatokhoz, így a pirazolok előállítása akkor gazdaságos, ha a funkciós csoport kialakítása az utolsó vagy utolsó előtti lépésekben történik. Az *N*-arilpirazolok és jódszármazékaik előállításával, akár trifluormetilezési reakciók kiindulási anyagául szolgáló vegyületekhez is juthatunk. Tehát a pirazolok és származékai előállítási reakcióinak vizsgálata ígéretes kutatási terület lehet, ha sikerül összekapcsolni a szintén egyre népszerűbb jódóniumsók kémiájával. Ezért célul tűztük ki, *N*-arilpirazolok diariljódóniumsókkal történő előállítását. Az *N*-arilpirazolok előállításához és diariljódóniumsókkal való vizsgálatához a kiindulási anyagokon kívül először a megfelelő diariljódóniumsók szintézisét kellett megvalósítani.

3.2.1. Diariljódóniumsók előállítása

Az irodalomban számos eljárás létezik jódóniumsók előállítására és egyre bővül az előállított jódóniumsók köre is, ahogy ez a 2.6.2. alfejezetben már bemutatásra került. Így a

kutatásainkhoz szükséges jodóniumsók előállításához olyan irodalmi eljárásokat választottunk, amelyek kevesebb lépésben illetve jobb hozammal valósíthatók meg. A **98. ábra** az általunk használt reakcióutakat foglalja össze. Olofsson és munkatársai által kifejlesztett *meta*-klórperbenzoesavas egy-üst reakciókat használtuk legtöbbször (**E**), a másik négy reakció (**A** - **D**), pedig akkor jött számításba, amikor az előállítani kívánt jodóniumsót az (**E**) úton nem, vagy csak nagyon rossz termeléssel lehetett volna előállítani.

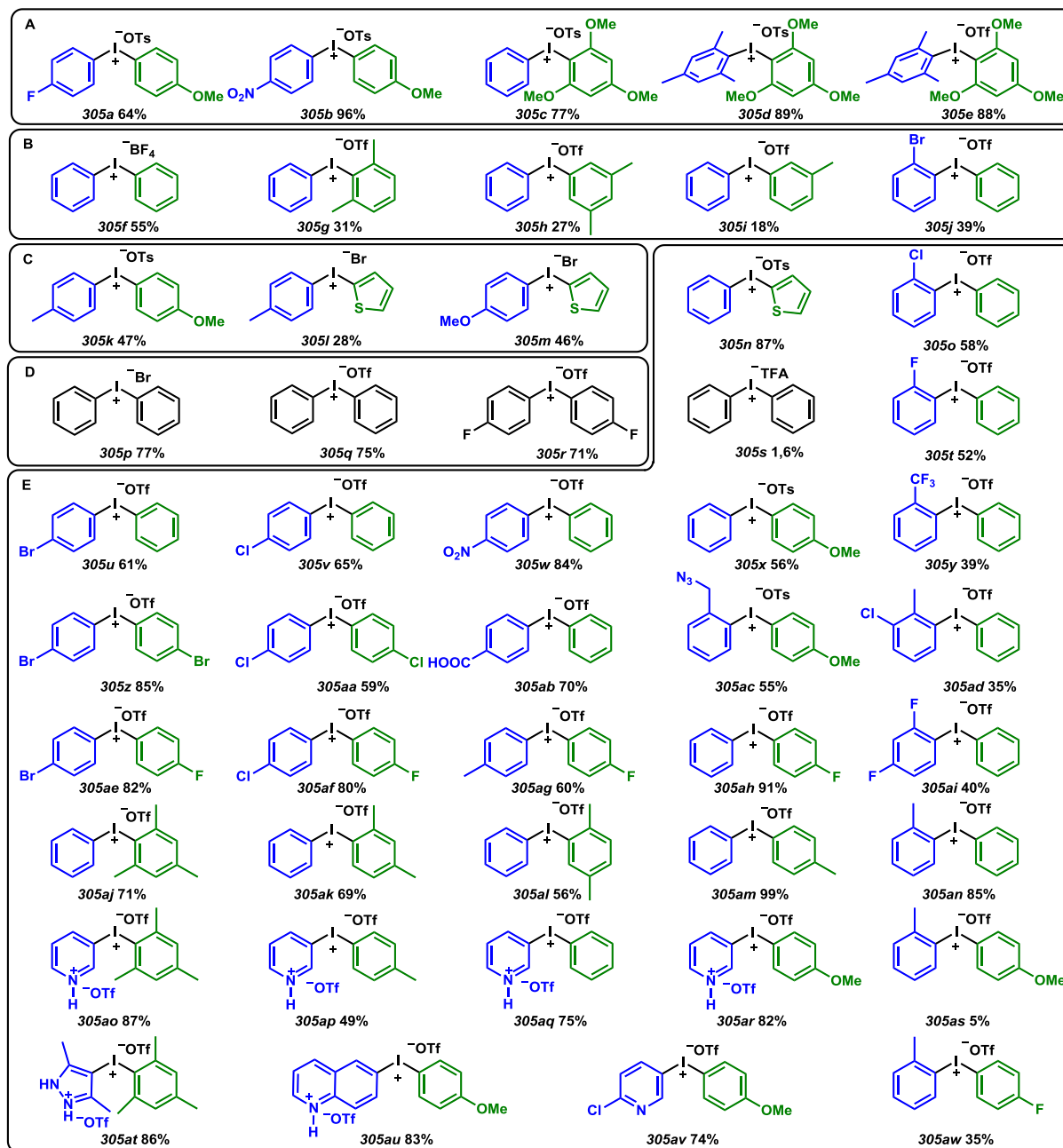


98. ábra Diariljodóniumsók előállítási reakciók

Előzetesen előállított jodóniumsókból indultunk ki az (**A**) és a (**C**) reakcióban. Az (**A**) reakciónál Koser-reagenst (**195**) használtunk és jó ill. kiváló kitermeléssel sikerült izolálnunk a diariljodónium tozilátokat. A Koser-reagenst vagy a megfelelő aril-jodidból (**66**) közepes és kiváló kitermeléssel (**98. ábra, a** reakció) vagy mezitilénből (**300**) és elemi jódából (**98. ábra, b** reakció) állítottuk elő 68%-os hozammal. A reagens szintézisének használt *p*-TsOH lett a későbbi diariljodóniumsók (**305**) anionja melyekből egy esetben anioncserével a só triflát származékát is előállítottuk (**98. ábra, A**).

A (**B**) reakciónál nem izoláltuk az ariljodidból (**301**) *m*-CPBA és BF₃-éterát segítségével létrejött jodóniumvegyületet, hanem a képződését követően adtuk hozzá a megfelelő arilboronsavat. Az így keletkezett diariljodónium tetrafluoroborátot egy eset kivételével nem

izoláltuk közvetlenül, hanem előbb TfOH segítségével az aniont lecseréltük, és csak ezután izoláltuk az immár diariljodónium triflátokat gyenge ill. közepes kitermeléssel (**99. ábra, B**).



99. ábra Az előállított jodóniumsók

A másik kétlépéses szintézis során (**98. ábra, C**) az ariljodidokból először ariljodónium diacetátokat állítottunk elő közepes ill. jó kitermeléssel. Majd ezekből kiindulva elektrondús anizol és tiofén-származékokat állítottunk elő gyenge, közepes kitermeléssel (**99. ábra, C**). Szimmetrikus jodóniumsókát háromféle reakcióban állítottunk elő. Ebből két reakcióban elemi jódot és a kívánt aromás vegyületet használtuk kiindulási anyagként (**98. ábra, D**), nátrium-perjodátot ill. *m*-CPBA-t használva oxidálószerként, ahol ez utóbbi reakció (**98.**

ábra, E) csak abban különbözött a harmadik (**C**), egyben legtöbbet alkalmazott reakciótól, hogy nem aril-jodid, hanem benzol volt a kiindulási anyag (**99. ábra, D**). Az aril-jodidokból kiinduló m-CPBA-as *egy-üst* reakcióban (**98. ábra, E**), két kivételtől eltekintve jó és kiváló kitermelésekkel tudtuk előállítani a kívánt diariljodóniumsók (**98. ábra, E**).

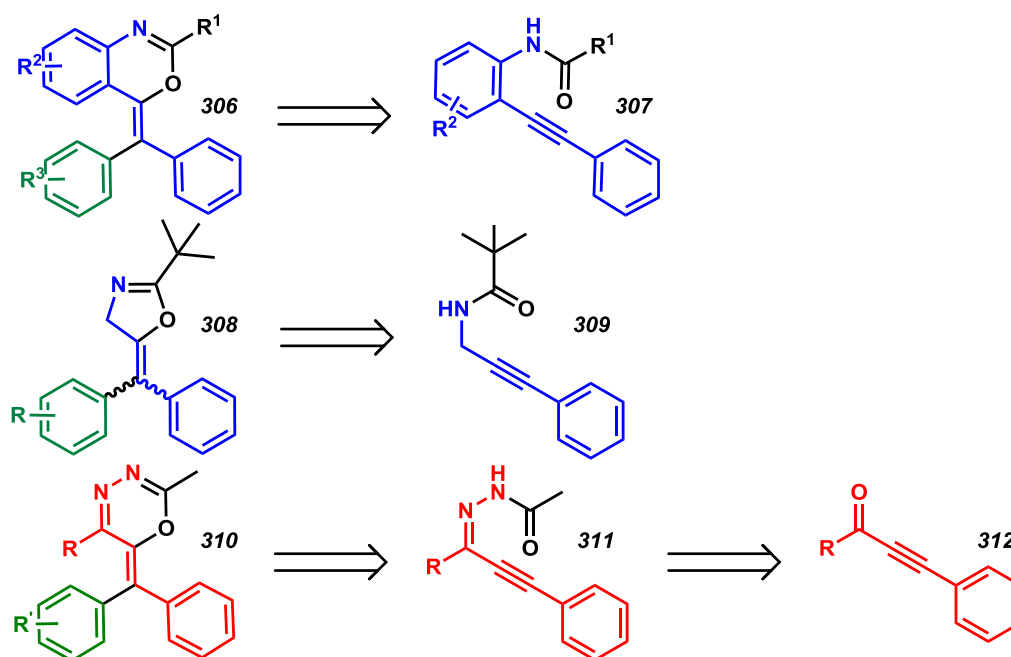
Így előállítottunk a **99. ábrán** a szimmetrikus diariljodóniumsók közül a difeniljodónium tetrafluoroborát (**B, 305f**), bromid (**D, 305p**), triflát (**D, 305q**) és trifluoracetát (**E, 305s**) anionokkal képzett sóit változó kitermelésekkel. Előállítottuk továbbá a bisz(4-fluorfenil)- (**D, 305r**), bisz(4-brómfeni)- (**E, 305z**) és bisz(4-klórfenil)jodónium triflátokat (**E, 305aa**).

A nem-szimmetrikusan helyettesített diariljodóniumsók közül – a már korábban előállított aril(mezitil)jodónium triflátokon kívül – még előállítottuk az 1,3,5-trimetoxi-fenil(mezitil)jodónium triflátot (**A, 305e**) az 1,3,5-trimetoxi-fenil(mezitil)jodónium tozilátból (**A, 305d**) anioncserével, jó hozamokkal. A vizsgálatoknál legtöbbet használt fenil(mezitil)jodónium triflátot (**E, 305aj**), a 3-piridínium(mezitil)jodónium bisztriflátot (**E, 305ao**) és a 3,5-dimetil-pirazólium(mezitil)jodónium bisztriflátot (**E, 305at**) szintén jó kitermelésekkel izoláltuk. Az előállított nem-szimmetrikus jodóniumsók közül a legnépesebb csoportot az aril(fenil)jodóniumsók alkották. Közül jó kitermeléssel sikerült izolálni a 2-tolil- (**E, 305an**), a 4-tolil- (**E, 305am**), a 4-fluorfenil- (**E, 305ah**), a 4-nitrofenil- (**E, 305w**), a 4-karboxibenzil(fenil)jodónium triflátokat (**E, 305ab**), 3-piridínium(fenil)jodónium bisztriflátot (**E, 305aq**) és a 2-tienil(fenil)jodónium tozilátot (**E, 305n**). Közepes kitermeléssel állítottuk elő a 2-klórfenil- (**E, 305o**), a 2-fluorfenil- (**E, 305t**), a 2-(trifluormetil-fenil)- (**E, 305y**), a 2,4-difluor-fenil- (**E, 305ai**), a 2,5-xilil- (**E, 305al**), a 2,4-xilil- (**E, 305ak**), a 4-klórfenil- (**E, 305v**), a 4-brómfenil(fenil)jodónium triflátokat (**E, 305u**) és a 4-anizil(fenil)jodónium tozilátot (**E, 305x**). Gyenge kitermeléssel kaptuk a 2-brómfenil- (**E, 305j**), a 3-tolil- (**E, 305i**), a 3,5-xilil- (**E, 305h**), a 2,6-xilil- (**E, 305g**) és a 2-metil-3-klórfenil(fenil)jodónium triflátokat (**E, 305ad**). Szintén népes csoportot alkottak az előállított aril(anizil)jodóniumsók, így a 4-fluorfenil- (**A, 305a**), a 4-nitrofenil- (**A, 305b**), a 4-tolil- (**C, 305k**), a 4-azidometilfenil- (**E, 305ac**), a 2-tolil- (**E, 305as**), 3-(6-klórpíridil)(4-anizil)jodónium triflát (**E, 305av**) és a 3-piridínium- (**E, 305ar**) ill. 6-kinolínium(4-anizil)jodónium bisztriflát (**E, 305au**). Gyenge kitermeléssel sikerült előállítani az elektrondús 4-tolil- (**C, 305l**) és 4-anizil(2-tienil)jodónium bromidokat (**C, 305m**). A még nem említett aril(4-fluorfenil)jodóniumsók közül a 2-tolil- (**E, 305aw**), 4-tolil- (**E, ag**), 4-klórfenil- (**E, 305af**) és a 4-brómfenil(4-fluorfenil)jodónium

triflátokat jó, a 3-pridínium(4-tolil)jodónium bisztriflátot (**E**, **305ap**) közepes kitermeléssel állítottuk elő.

3.2.2. Pirazolok előállítása gyűrűzárási reakcióval

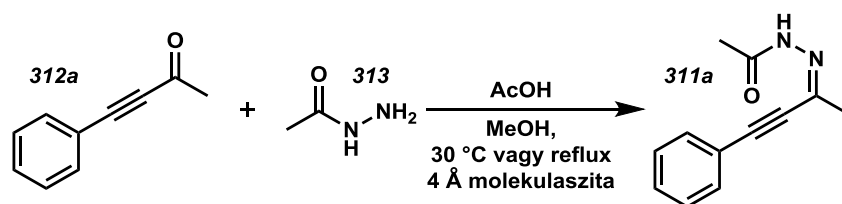
Kutatócsoportunkban régebb óta foglalkozunk diariljodóniumsók rézkatalizátor jelenlétében kiváltott gyűrűzárási reakcióinak vizsgálatával. Munkatársam Sinai Ádám korábban 6-*exo-dig* és 5-*endo-dig* gyűrűzárásokat valósított meg és állított elő benzoxazinokat¹⁷⁷ és oxazolinokat.²²⁸ A katalitikus átalakításokban a nukleofil karakterű amidcsoportok és az elektrofil hármas kötések között a rézkatalizátor jelenlétében nemcsak gyűrűzárás történik, hanem a jelenlevő diariljodóniumsó segítségével arilezési reakció is végbemegy új szén-szén kötés kialakítását eredményezve (**100. ábra kék** alapvázak). A korábban előállított két alapvázhoz hasonlóan számos más vegyület szintézise is megvalósítható különböző hármas kötést és karbonil funkciós csoportot tartalmazó molekulákon.



100. ábra Analóg heterociklusok retroszintetikus analízise

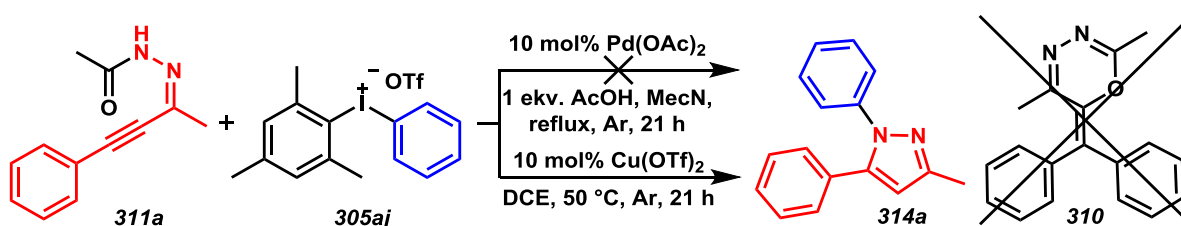
Elképzelésünk szerint, így a **100. ábra pirossal** jelölt acetil-hidrazonszármazéka esetén is megvalósítható hasonló körülmények között 6-*exo-dig* gyűrűzárási reakció.

A gyűrűzárás lehetőségének vizsgálatához, fenilbutinonból ecetsavas metanolban forralva acetil-hidraziddal előállítottuk a kívánt hidrazonszármazékot közepes hozammal (**101. ábra**).



101. ábra A kiindulási acetilhidrazon előállítása acetilhidraziddal fenilbutinonból

Bár a 30 °C-on végrehajtott reakcióban a GC-MS mérés alapján két azonos tömegű, de eltérő forráspontú termék keletkezett 50-50%-ban, a VRK és az NMR alapján egységes anyagnak, mégpedig a kívánt acetil-hidrazonnak bizonyult. A megtisztított acetilhidrazonból palládiummal ill. rézzel próbareakciókat hajtottunk végre. Palládium jelenlétében nem tapasztaltunk változást a kiindulási anyag elreagálatlanul megmaradt, a réz katalizátor esetében azonban a GC-MS alapján nem a várt oxadiazolszármazékot kaptuk, hanem egy dezacetilezett származékot, melynek tömegspektruma alapján valamilyen difenil-metilpirazolszármazék lehet (102. ábra). A reakciót újra, nagyobb (0,6 mmol-os) méretben elvégezve, az oszlopkromatográfiás tisztítás után, a termék difenil-metilpirazolnak adódott, melynek szerkezetét az NMR mérések is igazolták.



102. ábra A fenilbutinil-hidrazonnal végrehajtott próbareakciók

A reakcióban tehát nem az acetilcsoport oxigénjének részvételével lejátszódó 6-*exo-dig* gyűrűzárás történik, hanem egy 5-*endo-dig* gyűrűzárás játszódik le a diariljodóniumsókkal dezacetilezés kíséretében (102. ábra).

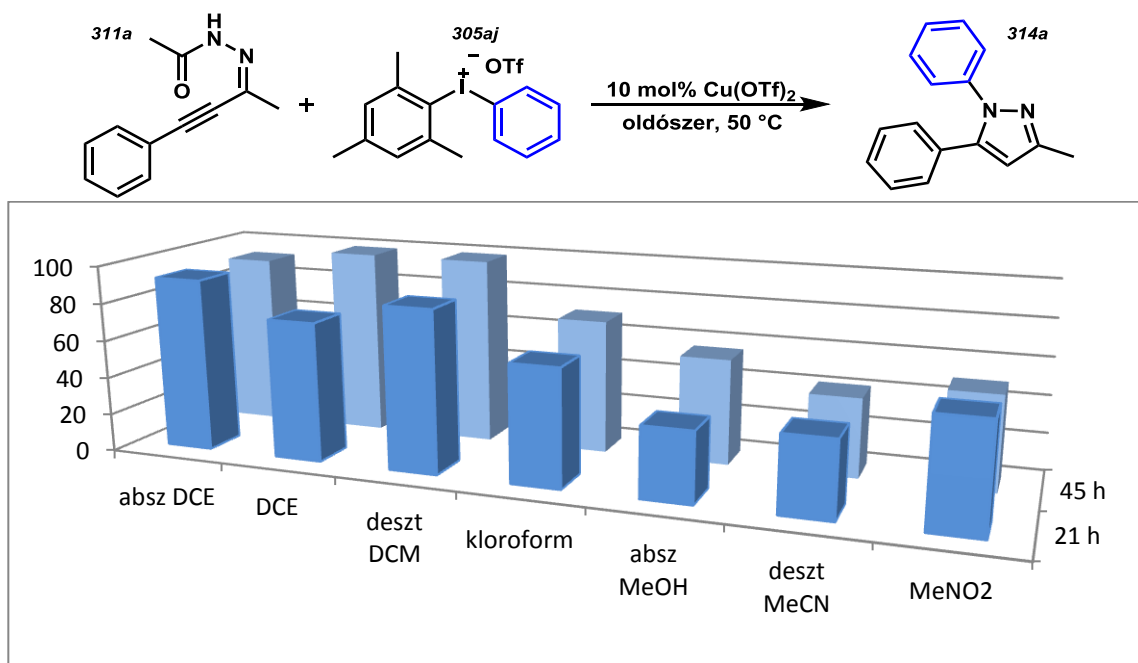
3.2.2.1. A gyűrűzárási reakció körülményeinek vizsgálata

A gyűrűzárási reakció vizsgálatokor az egyes körülmények változtatásával kiderült, hogy ha csak rézzel és jodóniumsó (305aj) nélkül reagáltatjuk a kiindulási anyagot (311a), az 50%-ban dezacetilezett pirazolgyűrűvé záródik. A réz nélküli reakcióban jodóniumsóval csak kismértékű (6%) termék képződését tapasztaltuk, míg réz és jodóniumsó együttes jelenlétekor közel teljes konverziót értünk el 21 óra alatt (5. táblázat). Az optimálási kísérletek során megállapítottuk, hogy reakcióelegy légtérét nem szükséges inert atmoszférára cserélni, a levegő oxigénje nem zavarja a katalizátort működése közben.

sor	katalizátor	jodóniumsó [ekv.]	atmoszféra	konverzió, [%]
1	-	-	levegő	0
2	Cu(OTf) ₂	-	levegő	0
3	-	1,2	levegő	6
4	Cu(OTf) ₂	1,2	Ar	92
5	Cu(OTf) ₂	1,2	levegő	92

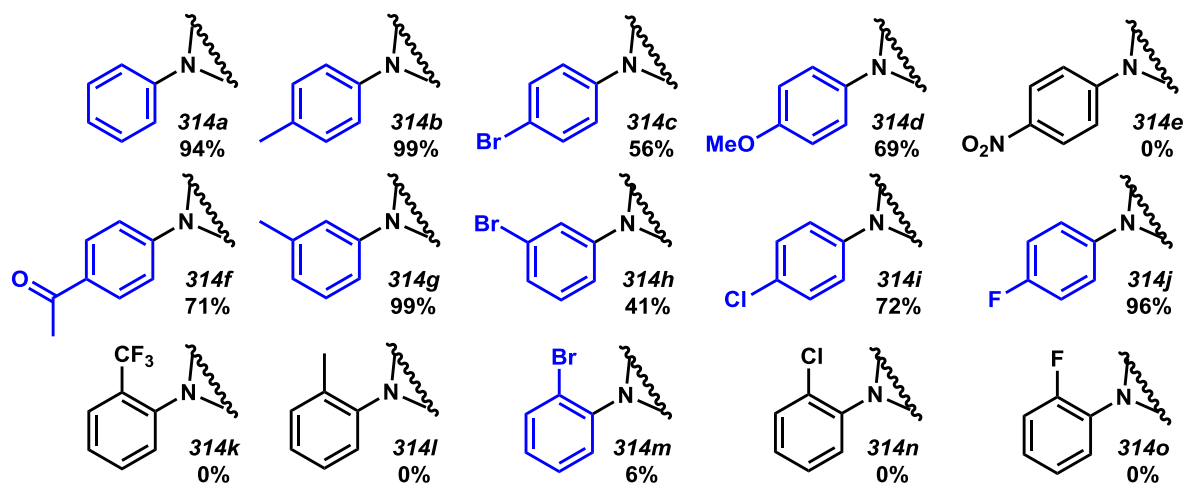
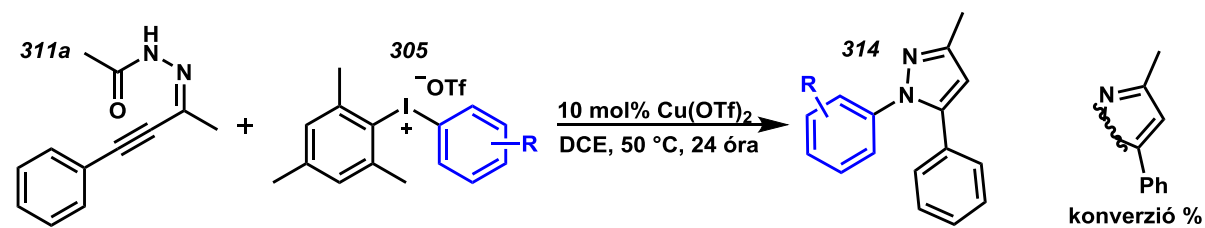
5. táblázat A katalizátor, a jodóniumsó és levegő együttes hatása

Vizsgáltuk a reakció oldószerfüggését, melyről elmondható, hogy az apoláros halogénos oldószerek kedveznek a reakciónak, a poláros oldószerek pedig kevésbé kedvezőek. Megállapítottuk, hogy az oldószerek abszolútizálása (szárítószerről történő desztillálás, víz- és etanol- (stabilizátor) mentesítés) kedvezően befolyásolja az átalakulást (9. diagram).



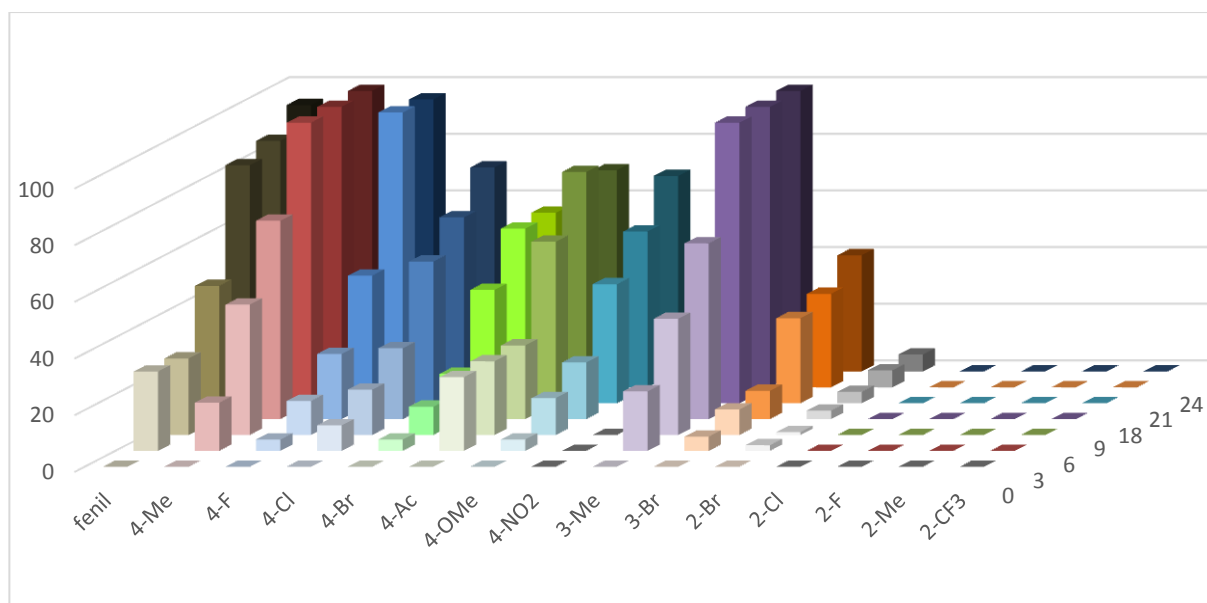
9. diagram Az oldószer hatása a reakcióra

A reakcióban a rézkatalizátor a korábbi tapasztalatoknak megfelelően reagált a fenil-(mezitil)jodónium trifláttal (305aj), tehát a mezitilcsoport két *orto*-helyzetű metilcsoportja által kifejtett szterikus gátlás miatt *N*-mezitil-pirazol nem keletkezett kimutatható mennyiségben. Ezért a rendelkezésre álló aril(mezitil)jodóniumsókat (305) kipróbálva, az arilcsoporton *meta*- és *para*-helyzetű helyettesítőket tartalmazó jodóniumsók bizonyultak reaktívnak (103. ábra).



103. ábra A különböző aril(mezitil)jodónium triflátok reaktivitásának vizsgálata

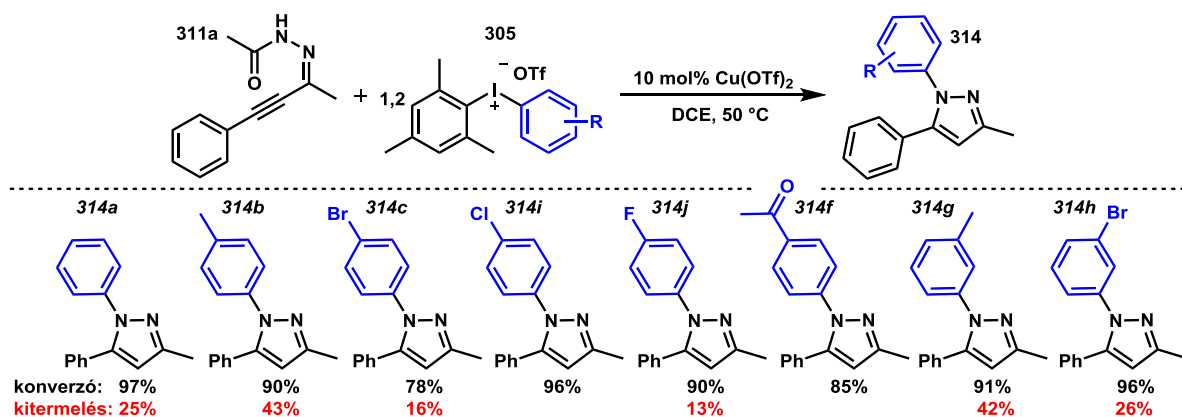
Az *orto*-helyzetben szubsztituált fenilcsoportot tartalmazó **305** sókkal, termék vagy egyáltalán nem (**314k-o**) vagy csak nagyon kis mennyiségben (**314m**, 6%) keletkezett a GC-MS alapján (10. diagram). Az aktívabb jodóniumsók esetén a reakció már 18 óra alatt elérte a teljes konverziót. Ezek az eredmények jó egyezést mutattak a kutatócsoportunkban korábban is vizsgált gyűrűzárási reakciók eredményeivel, miszerint az *orto*-helyzetben szubsztituált arilcsoportot tartalmazó jodóniumsók reaktivitása alacsony a rézkatalizált folyamatokban.



10. diagram A különböző aril(mezitil)jodónium triflátok reaktivitásának összehasonlítása az idő függvényében

3.2.2.2. A gyűrűzárási reakció preparatív alkalmazása

A különböző aril(mezitil)jodóniumsók reaktivitásának tanulmányozását követően megvizsgáltuk a reakció preparatív alkalmazhatóságát. A szintézisek során a rendelkezésre álló *para*- és *meta*-helyettesített aril(mezitil)jodónium triflátokkal reagáltattuk a kiindulási acetilhidrazont 0,5 és 0,25 mmol-os méretben diklórétánban, 50 °C hőmérsékleten 10 mol% Cu(OTf)₂ jelenlétében (**104. ábra**).

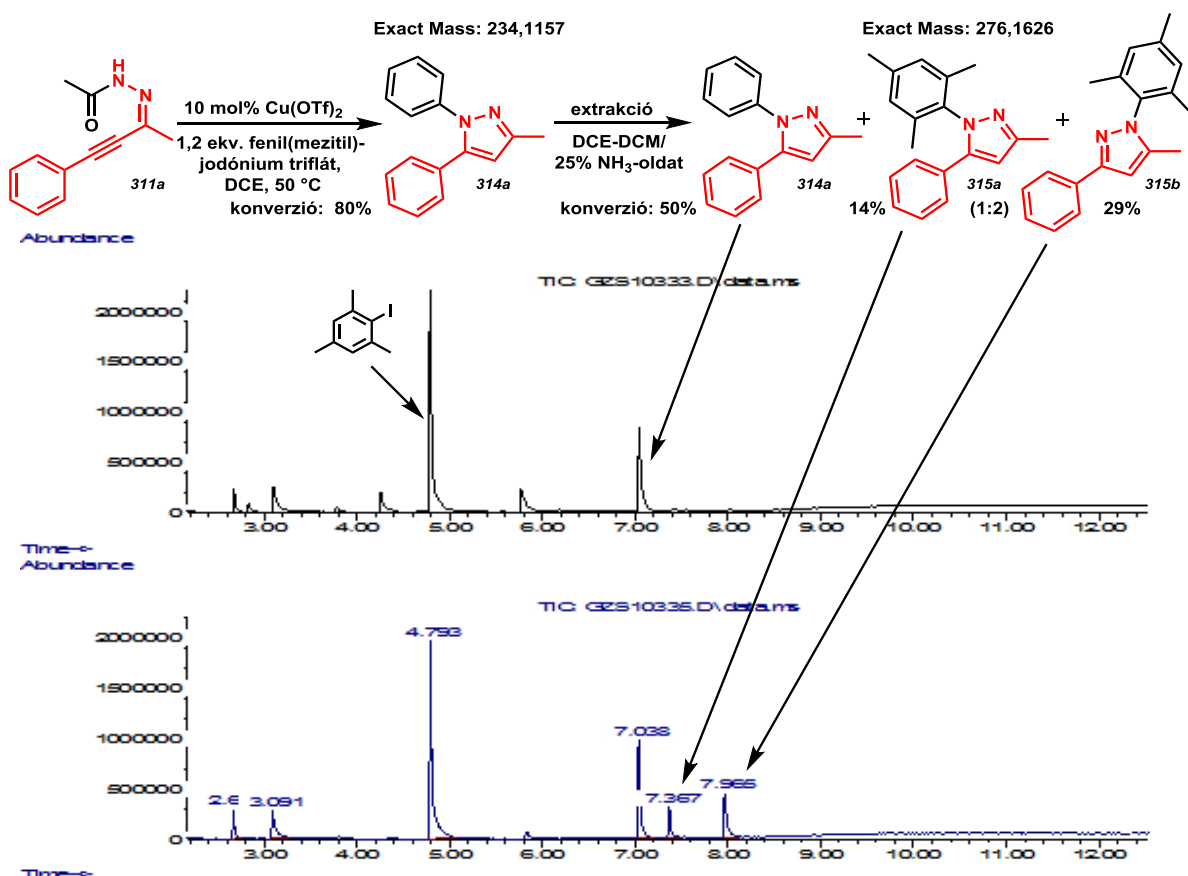


104. ábra A preparatív alkalmazhatóság vizsgálata

Sajnos az optimálás során kapott 90% körüli konverziók ellenére az oszlopkromatográfiás tisztítást követően, a szubsztituátlan fenilcsoporttal (**314a**), a *para*-bróm- (**314c**) és -fluor-fenil (**314j**), valamint a *meta*-brómfenilcsoportokkal (**314h**) csak gyenge ill. a *para*- és *meta*-tolil csoporttal közepes kitermeléssel izoláltuk a kívánt (**314b** és **314g**) pirazolszármazékokat. Az NMR mérések és az irodalmi spektrumokkal történő összevetés alapján a termék szerkezete minden esetben az 1-aril,5-fenil-3-metilpirazolnak adódott. (**104. ábra**) Azonban a gyenge kitermelés nem indokolt a VRK és a GC-MS analízis során kapott analitikai eredmények alapján. A vékonyréteg kromatogramban nem keletkezik melléktermékre utaló folt, ahogy a GC-MS kromatogramban is beazonosítható minden komponens a tömegspektruma alapján. Megállapítható, hogy a melléktermékek egyike sem származhat a kiindulási anyagból, csak a jodóniumsóból. A hidrazon kiindulási anyag nélküli (vak) reakció GC-MS kromatogramjában megjelenő csúcsok megtalálhatóak a tiszta jodóniumsó oldatából mért GC-MS kromatogramban is, mint a sóból származó bomlástermékek (a mezitilén, a jódbenzol, a mezitil-jodid illetve a triflormetánszulfonsav fenil- és mezitil-észtere). A két kromatogramban megjelenő csúcs egymáshoz viszonyított területarányában tér el egymástól. Ez alapján feltételezhető, hogy a kitermelés hatékonyságát a hidrazon kiindulási anyagból keletkező mellék- vagy köztitermék okozza, melynek illékonyága és polaritása is eltér a várt termékétől. Ezáltal a kiindulási anyagból keletkező, az eddigi módszerekkel kimutathatatlan melléktermék vagy

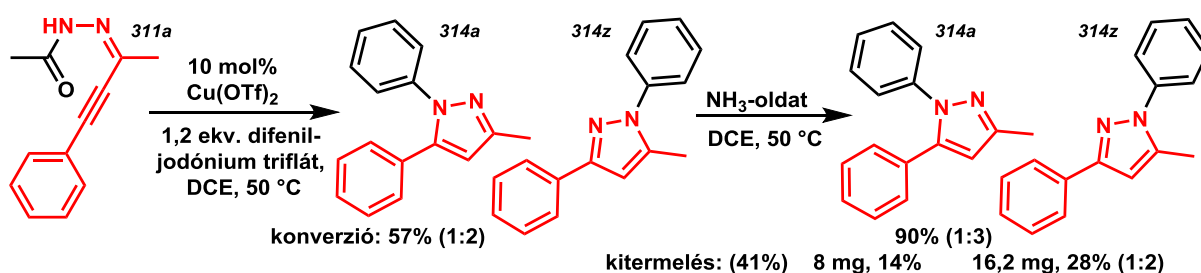
az oszlopon a jodóniumsóból is származható letapadó foltban keresendő, vagy az extrakcióval átkerül a vizes fázisba és ennek következtében nem jelenik meg a diklórmetánnal készített GC-MS mintában. A korábbi réz(II)-triflát katalizálta reakciók során elegendő volt a réz- és jodóniumsóból keletkező melléktermékek eltávolítására egy vizes vagy telített NaHCO₃-os extrakció is, ahogy a fenti esetben is eljártunk a feldolgozás során. Azonban a réz a trifluor-metilézési reakciók feldolgozásánál használt módon is kivonható, telített NaHCO₃ helyett 25%-os NH₃-oldatot alkalmazva extrahálószerként. A rézből az ammóniaoldatban képződő sötétkék [Cu(NH₃)₄]²⁺ komplexnek köszönhetően, nemcsak jól látható kis rézkoncentráció esetén is, hanem a magas ammóniakoncentráció miatt kisebb az esélye a kiindulási anyagból vagy a (mellék)termékből képződő rézkomplexnek, mely a kitermelést csökkenthetné.

Az ammóniás extrakció után meglepő módon a szárítószeren megszáritott szerves fázis GC-MS kromatogramjában két új csúcs jelent meg, melyek tömege 42-vel nagyobb volt, mint a termék tömege, és fragmentációjuk a mezitilcsoportokra jellemző, tehát a 42-es tömegtöbblet ebben az esetben nem egy acetylcsoporthoz, hanem három metilcsoportot jelenthet (105. ábra).



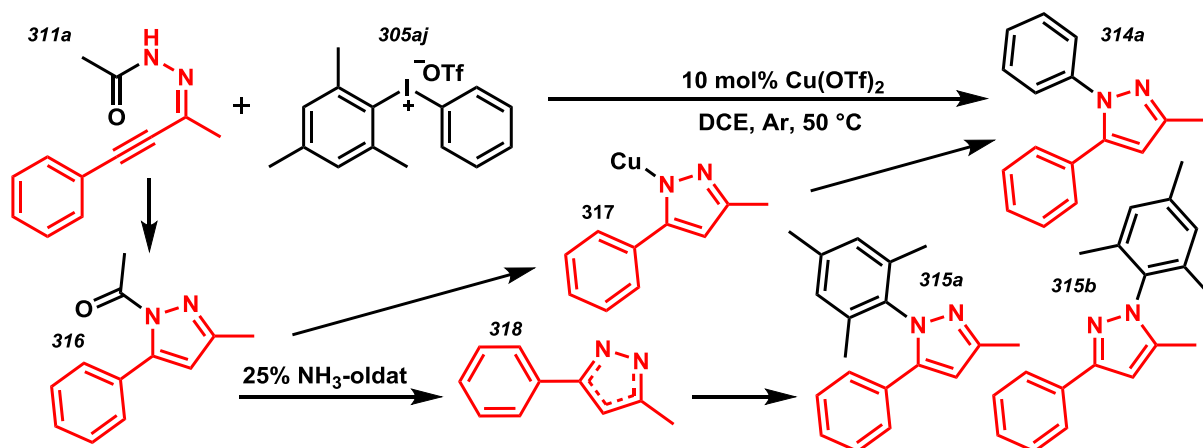
105. ábra Az arilezési reakció az ammóniás extrakció előtt és után

A feldolgozás előtt a kiindulási anyagra vonatkoztatott konverzió 80% volt. Az ammóniás extrakció után az *N*-fenilpirazol 50%-nak adódott a két *N*-mezitilpirazolnak vélt származékhoz képest, melyek 14 és 29%-ban, 1:2 arányban keletkeztek. Azonban, a három terméket nem sikerült szétválasztani az oszlopkromatográfiás tisztítás során, a nagyon hasonló polaritásuk miatt. A termékelegy NMR spektrumai alapján megállapítottuk, hogy az újonnan keletkezett pirazol molekulák tartalmazzák a mezitilcsoportot. A szelektivitási problémák egyszerűsítése érdekében a reakciót fenil(mezitil)jodónium triflát helyett difeniljodónium trifláttal ismételtük meg a korábbiakkal megegyező körülmények között 0,25 mmol-os méretben. A reakcióban két azonos molekulaionú termék keletkezett 1:2 arányban 7 óra után 62%-os konverzióval. Ekkor a megbontott reakcióelegyhez hozzáadtuk a reakció oldószerének térfogatával megegyező térfogatú ammóniaoldatot és 20 perc kevertetés után (ezalatt a két fázis színe állandósult) az elegyből vett minta GC-MS analízisét követően 90%-os konverzióval állt a reakció, és a két termék aránya 1:3-ra változott. Ezután meghígítva a fázisokat elválasztottuk őket egymástól, és az ammóniás vizes fázist még kétszer extraháltuk diklórmetánnal, majd az egyesített fázisokat a szárítást követő bepárlás után oszlopkromatográfiásan tisztítottuk. Az elválasztás eredményeként az *N*-fenilpirazol izomereket összesen 41%-os kitermeléssel izoláltuk. A termékek NMR spektrumait összevetve az irodalmi spektrumokkal és eltolódás értékekkel, meghatároztuk az egyes izomerekhez tartozó szerkezetet, illetve beazonosítottuk a GC-MS kromatogramon megjelenő csúcsokat. Megállapítottuk, hogy a nagyobb arányban keletkező, nagyobb retenciós idejű, termék az 1,3-difenil-5-metil-pirazol. Az alacsonyabb forrponútú, kisebb retenciós idejű anyagból kevesebb is keletkezett, ezt pedig az NMR spektrumok alapján az 1,5-difenil-3-metil-pirazolként azonosítottuk. (106. ábra)



106. ábra Az arilezési reakció difeniljodónium trifláttal és az ammóniaoldat hatására

Az NH_3 hatására bekövetkező változásnak több oka lehet. Mint bázis segítheti az arilezést, a réz katalitikus aktivitását befolyásolva és semlegesítve a keletkező savat (107. ábra).



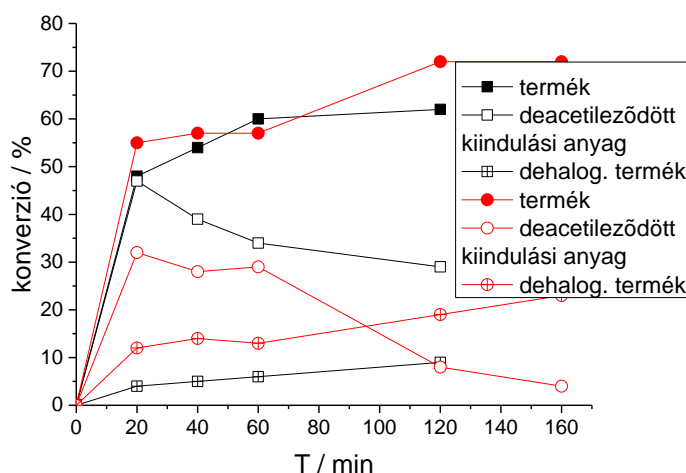
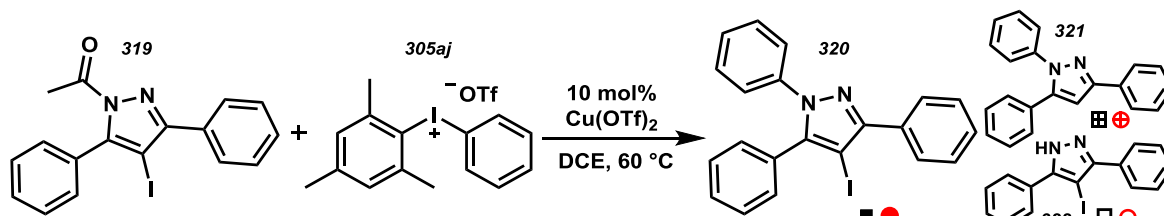
107. ábra Gyűrűzárás és N-arilezés rézkatalizált és fémmentes körülmények között

Az ammónia jelenlétében kialakuló termék esetében (107. ábra) a mezitilcsoport nem származhat rézkatalizált reakcióból, mert a jodóniumsó arilcsoportjának *orto*-helyzetű helyettesítői gátolják az *orto*-szubsztituált arilcsoport beépülését. Vagyis az *N*-meztilszármazékok megjelenése nem rézkatalizált reakciót feltételez. Ennek kiderítéséhez *N*-acetyl és *N*-H pirazolokkal is elvégeztük a reakciót rézkatalizátorral és fémmentes körülmények között is. Ezeket az eredményeket a következő fejezetben ismertetem.

3.2.3. A pirazolok N-arilezésének vizsgálata diariljodóniumsókkal

A rézkatalizátorok szerepének vizsgálatához *N*-acetyl-3,5-difenil-4-jódpirazollal, mint a gyűrűzárási reakció egy lehetséges acetilvédett közttermékével folytattuk a további kísérleteinket. Először rézkatalizátorral és ammónia hozzáadása nélkül végeztük el a reakciót. A kísérletek során azt tapasztaltuk, hogy a kiindulás anyag ebben az esetben is dezacetileződött, majd trifenil-jódpirazollá alakult. Ezen kívül kismértékű dehalogéneződést is megfigyeltünk (16. grafikon). A reakció két óra alatt 62%-os konverziót ért el (■), és egy óra elteltével a termékképződés mértéke jelentősen csökkent, az összes kiindulási anyag elreagált, és 20 perccel a reakció megkezdése után már nem látszott a kromatogramban. A reakcióelegy dezacetileződött (□) kiindulási anyagot is tartalmazott, melynek mennyisége lassú fogyásnak indult. A termék mellett két óra elteltével 9% jód nélküli trifenil-pirazol keletkezett (⊕), mely egyaránt képződhetett a termékből is és a kiindulási anyagból is, annak *N*-fenilezését megelőzően. A kísérletet elvégeztük úgy is, hogy 1 óra eltelté után még egy ekvivalens jodóniumsót adtunk a reakcióelegyhez. A jodóniumsó hozzáadása 15%-os konverziónövekedést eredményezett (56%-ról 71%-ra) a termékre vonatkoztatva (●). Miközben a dezacetileződött kiindulási anyag mennyisége jelentősen csökkent (○), a

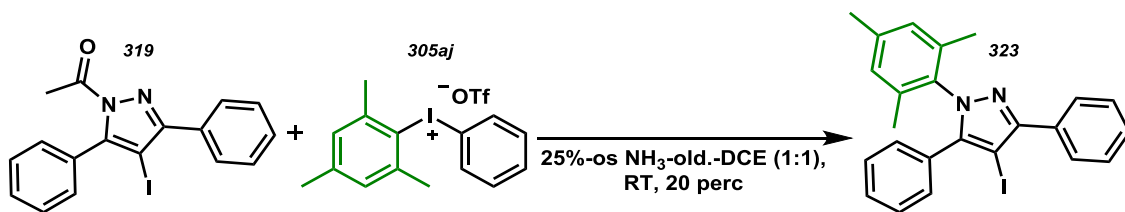
dehalogénezódott termék (\oplus) mennyisége tovább növekedett. A 71%-os konverzió ellenére, az izolálást követően (ammónia helyett vízzel extrahálva) csak 15%-os kitermeléssel sikerült izolálni az N-arilezett terméket. A reakcióelegyből 56%-os termeléssel nyertük ki a deacetileződött kiindulási anyagot.



16. grafikon Az arilezési reakció termékarányainak változása

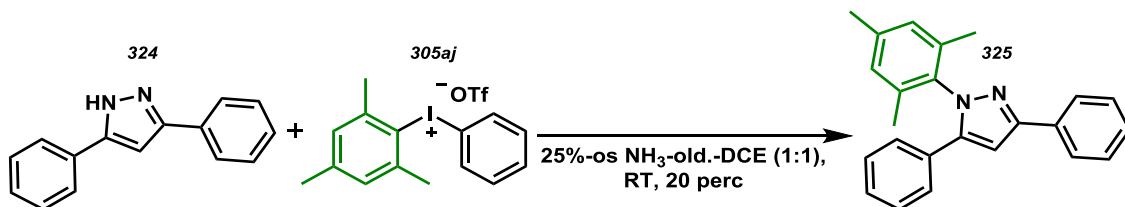
A fenti reakciót úgy is elvégeztük, hogy a reakcióhoz 20 perces kevertetést és mintavételt követően a reakcióeleggyel megegyező térfogatú 25%-os NH_3 -oldatot adtunk. Az ammónia hozzáadását megelőzően vett minta GC-MS analízis eredménye alapján az elegy 53%-ban trifenil-jódpirazolt és 47%-ban dezacetilezett kiindulási anyagot tartalmazott. Az ammóniával is 20 percig kevertettük a reakcióelegyet, és ismételten mintát vettünk. A GC-MS analízis 84% *N*-mezitil-jódpirazolt és 8-8% trifenil-jódpirazolt ill. dezacetilezett kiindulási anyagot eredményezett. Ez a kísérleti eredmény azt mutatta, hogy az ammónia jelenléte kedvezően befolyásolja a termék keletkezését. Ezt követően a reakciót úgy is elvégeztük, hogy a szilárd anyagok összemérését követően a DCE oldószerrel együtt adtuk az ammóniát a rendszerhez. Az így összeállított reakcióelegyet 60 °C-on kevertetve 20 perc után csak *N*-mezitil-jódpirazol keletkezését tapasztaltuk. A fentiek alapján elmondható, hogy ammónia jelenlétében jelentős mértékben gyorsul a kívánt arilezési reakció. A további kísérleteinkben az ammónia szerepét vizsgáltuk. Kérdésként merült fel, hogy a réz katalitikus aktivitását változtatja-e meg

koordináció révén, vagy mint bázis játszik szerepet az átalakításban. Ennek felderítése érdekében réz nélkül is elvégeztük a reakciót oly módon, hogy csak a kiindulási anyagot és a jodóniumsót kevertettük 60 °C-on 20 percen át. A GC-MS analízis eredményei alapján megállapítottuk, hogy a kiindulási anyaghoz viszonyítva 3-3%-ban keletkezett 1,3,5-trifenil-jód- és 1,3,5-trifenil-pirazol. A reakcióelegy térfogatával megegyező mennyiségű ammónia-oldat hozzáadását követően 20 perc után vett minta GC-MS analízisének eredményeként kapott kromatogramban csak *N*-mezitil-difenil-jódpirazol jelenlétét tudtuk kimutatni a melléktermékként keletkező jódmezitilénen kívül Ezt követően rézkatalizátor hozzáadása nélkül, 1,2-diklóretán-ammónia (aq.) oldószer keverékben, 60 °C-on illetve alacsonyabb hőmérsékleteken 40 °C-on és 25 °C-on is elvégeztük a reakciót. Azt tapasztaltuk, hogy a reakció a vizsgált hőmérsékleten, így szobahőmérsékleten (25 °C) is 20 perc alatt teljes konverzióval szolgáltatja az *N*-mezitilpirazol terméket. A 25 °C-on lejátszódó reakciót 1 mmol-os méretben megismételve 92%-os kitermeléssel sikerült izolálni az *N*-mezitil-3,5-difenil-4-jódpirazolt (**108. ábra**).



108. ábra Védőcsoport eltávolítás és arilezés 20 perc alatt

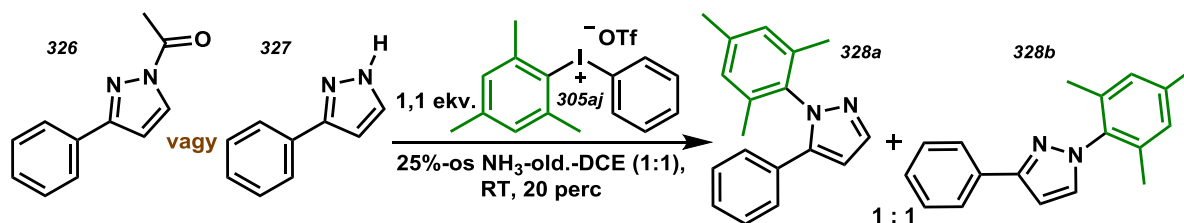
Az előző kísérletekkel megmutattuk, hogy az *N*-acetyl-pirazolok *N*-arilezhetőek jodóniumsók segítségével, enyhe körülmények között, rézkatalizátorok jelenléte nélkül is. Ezt követően megvizsgáltuk a reakciókörülmények alkalmazhatóságát *N*-H pirazolok közvetlen arilezésében is. A szimmetrikus 3,5-difenilpirazollal is kipróbáltuk a reakciót réz nélkül, ammóniával és fenil(mezitil)jodónium trifláttal. A reakció jódpirazolhoz hasonlóan jó, 95%-os kitermeléssel adta az *N*-mezitil-3,5-difenil-pirazolt (**109. ábra**).



109. ábra 3,5-difenilpirazol arilezése fémmentes körülmények között

3-fenilpirazolt és a belőle készített *N*-acetyl-3-fenilpirazolt is kipróbáltuk a kidolgozott körülmények között kivitelezett reakcióban és tapasztalataink alapján mindkét pirazollal csak *N*-mezitil származékok keletkeztek 20 perc alatt, teljes konverzióval. Mindkét esetben két

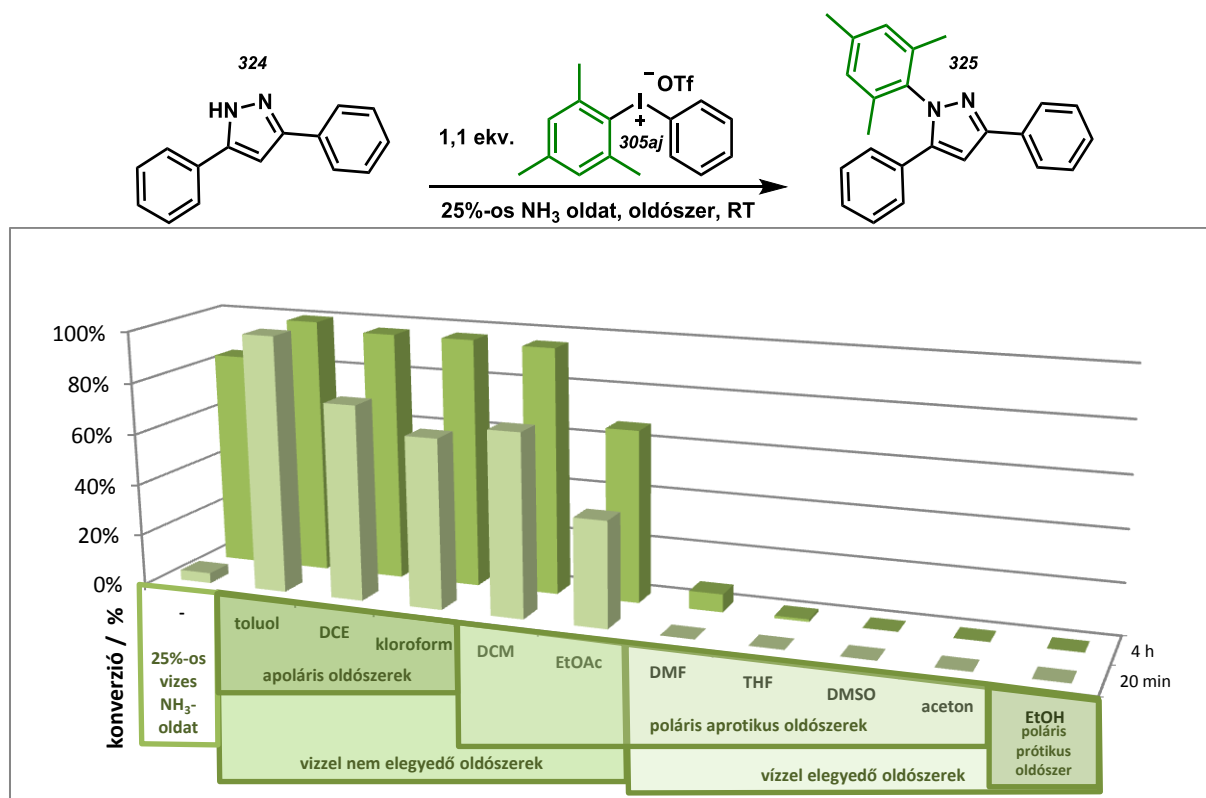
regioizomer keletkezik 1:1 arányban, tehát a reakció nem szelektív. A szelektivitási probléma feltételezhető oka a deprotonált ill. dezacetilezett pirazolok tautomerizálódása a reakció során.



110. ábra 3-fenilpirazolok arilezése fémmentes körülmények között

A kezdeti kísérleti eredményeket követően a további vizsgálatokhoz, a szimmetrikus 3,5-difenilpirazolt választottuk modellvegyületnek (110. ábra). Megvizsgálva az oldószerhatást, azt tapasztaltuk, hogy a vízzel nem elegyedő apoláris oldószerek (toluol, DCE, kloroform) és a poláris oldószerek (DCM, EtOAc) egyaránt megfelelőek a reakció kivitelezéséhez, azonban a vízzel elegyedő poláris aprotikus oldószerek (THF, DMF, DMSO, aceton) a poláris protikus oldószerekhez (EtOH, *n*-butilamin) hasonlóan gátolják a reakciót. (11. diagram)

Abban az esetben, ha csak vizes ammóniában (más oldószer hozzáadása nélkül) végezzük a reakciót, keletkezik termék, de az átalakulás csak kis mértékben megy végbe. (11. diagram)



11. diagram Az oldószerhatás vizsgálata

A kedvezőnek talált 1,2-diklóretán és toluol oldószerek mellett vizsgáltuk milyen egyéb bázisokkal érhető el termékképződés. A kipróbált szerves bázisok (*n*-butilamin, etanolamin)

nem vagy csak alig segítették elő a termékképződést (**6. táblázat, 1-3. sor**), csak az 1 ekvivalens di-*terc*-butilpiridin (**7. sor**) esetében képződött 8%-ban a kívánt termék. Az átmenetifém-mentes körülmények között jodóniumsókkal kiváltott reakcióknál leggyakrabban használt szervesetlen bázisok (NaOH, ^tBuOK, K₂CO₃) 25%-os vizes oldatai kedvező hatással voltak a termékképződésre és 20 perc alatt teljes konverziót értek el (**4-6. sor**). A **6. táblázat 8. és 12. sorában** az is látható, hogy NaOH bázis jelenlétében a reakció 20 perc alatt teljes mindkét oldószerben. Ezzel szemben egy ekvivalens kálium-*terc*-butilát, csak toluolban adott jó konverziót (**13. sor**). Ezekkel a vizsgálatokkal megmutattuk, hogy egyes szervesetlen bázisok is alkalmasak az arilezési reakció hatékony megvalósítására, azonban további munkánk során a vizes ammónia alkalmazása mellett döntöttünk.

324

1,1 ekv. 305aj

bázis, oldószer, RT

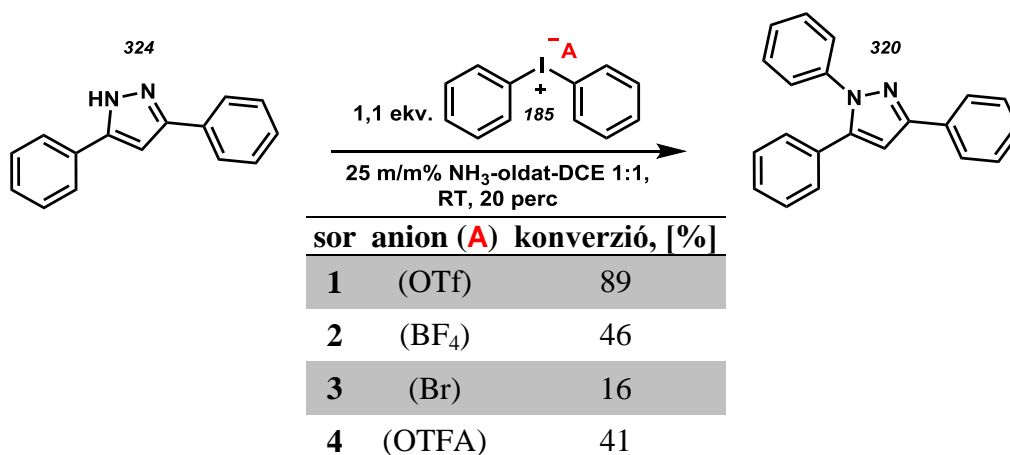
325

sor	oldószer	bázis	idő	konverzió, [%]
1		<i>n</i> -butilamin	4 óra	-
2	DCE	<i>n</i> -butilamin	4 óra	-
3	DCE	etanolamin	4 óra	-
4	DCE	25 m/m%-os NaOH oldat	20 perc	>99
5	DCE	25 m/m%-os ^t BuOK oldat	20 perc	>99
6	DCE	25 m/m%-os K ₂ CO ₃ oldat	20 perc	>99
7	DCE	1 ekv. di- ^t Bu-piridin	4 óra	8
8	DCE	1 ekv. NaOH	20 perc	>99
9	DCE	1 ekv. NH ₄ OH	4 óra	43
10	DCE	1 ekv. ^t BuOK	7 óra	10
11	toluol	1 ekv. K ₂ CO ₃	7 óra	40
12	toluol	1 ekv. NaOH	20 perc	>99
13	toluol	1 ekv. ^t BuOK	20 perc	81

6. táblázat A bázisok hatásának vizsgálata

Az oldószer hatásának vizsgálata után a jodóniumsó anionjának reaktivitást befolyásoló hatását is tanulmányozni kívántuk. Az irodalomban gyakrabban említik az alkalmazott oldószerben jobban oldódó, ezáltal is reaktívabb triflát, tozilát, tetrafluoro-borát vagy hexafluoro-foszfát anionokkal rendelkező jodóniumsókat, mint a rosszabbul oldódó kloridokat, bromidokat. Ezért előállítottunk négy, különböző anionnal rendelkező

difeniljodóniumsót. Az így elkészített jodóniumsókat 3,5-difenilpirazollal reagáltatva, gyenge (16%-os) konverziót értünk el a bromid (**3**) anion esetén. Közepes konverzióval (41-46%) reagált a trifluoracetát (**4**) és a tetrafluoroborát (**2**) anionnal és jó konverzióval (89%) a triflát (**1**) anionnal rendelkező jodóniumsó, ami irodalmi előzmények alapján is várható volt (**7. táblázat**).



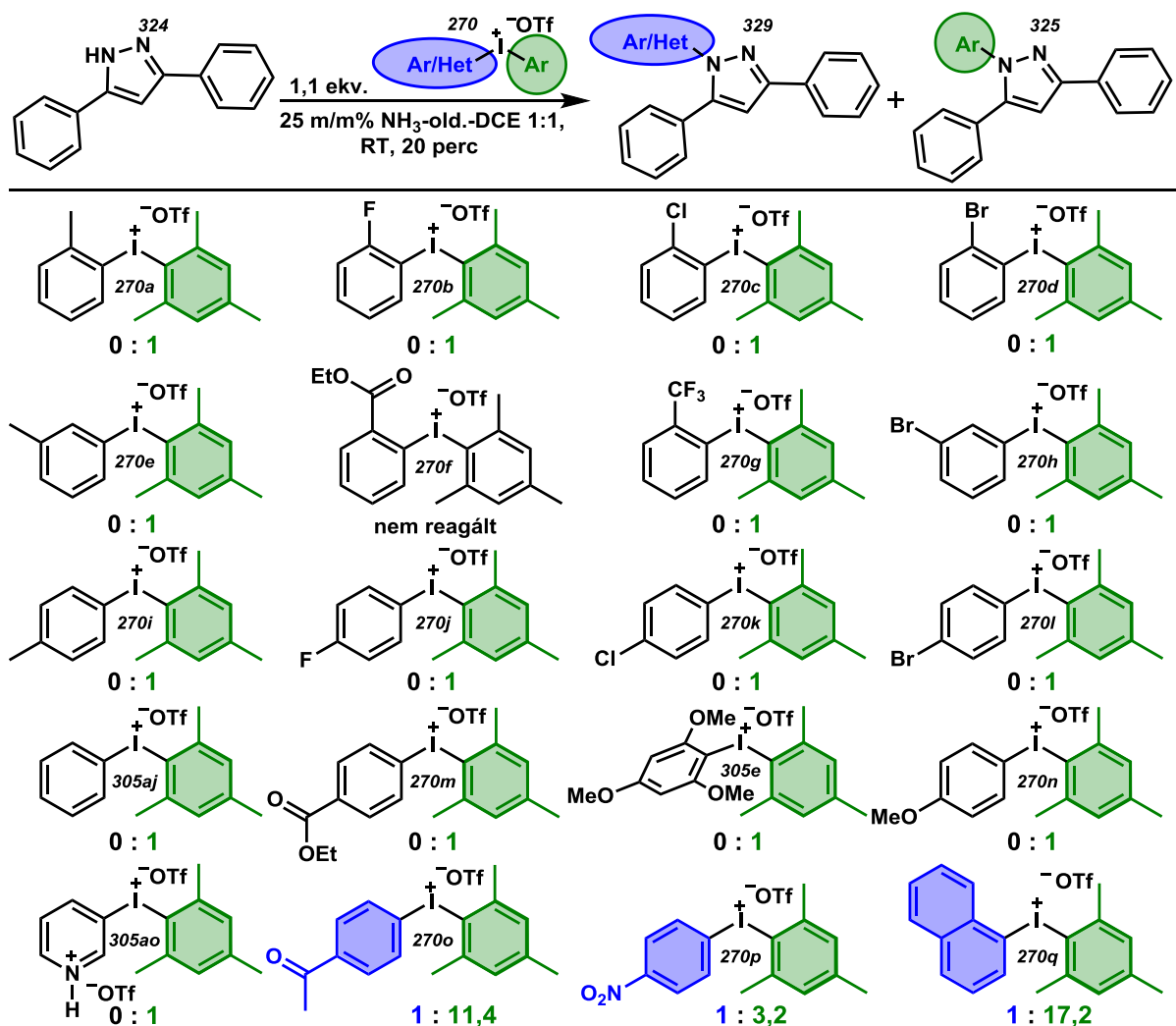
7. táblázat Az anionhatás összehasonlítása

Az 1,3-difenil-pirazolt a rendelkezésre álló aril(meztil)jodónium triflátokkal 1,2-diklóretán-ammónia(aq) oldószer keverékben 25°C-on reagáltatva, szinte minden esetben, így *orto*-, *meta*- és *para*-helyzetű halogén-, metil- és metoxi-helyettesítőkkel ellátott fenil csoportot tartalmazó aril(meztil)jodónium triflátok esetén is, *N*-mezitil-pirazol keletkezett főtermékként. A reakciók majdnem minden esetben 20 perc alatt teljesen végbementek.

(A **111. ábra** az alkalmazott jodóniumsókat és alattuk az arilcsoportjaikkal képződött *N*-aril-pirazolok termékarányait mutatja, melyek a termékek a kiindulási anyagra vonatkoztatott konverzió százalékaiból számított értékek)

Négy jodóniumsó esetében tapasztaltunk eltérő eredményt. Az egyik esetben az *orto*-etilbenzoát részletet tartalmazó jodóniumsó egyáltalán nem reagált és még 24 óra reakcióidő elteltével sem tudtuk a várt terméket kimutatni a reakcióelegyben. Az inaktivitás oka feltételezhetően az lehet, hogy az oxigén nemkötő elektronpárja a jód felé fordulva egy benzjodoxol szerű elrendezésben a jódra stabilizáló hatást fejthet ki és emiatt maradhatott inaktív a só. A másik három esetben, így az 1-naftil, a *p*-nitrofenil és a *p*-acetofenil részletet tartalmazó sók esetében termékként kis mennyiségben megjelentek a megfelelő arilcsoporttal helyettesített pirazol származékok a reakcióelegyben, a főterméket alkotó *N*-mezitil-pirazol mellett. Ezen sóknál az arilcsoportot a megfelelő szterikus vagy elektronikus tulajdonság versenyképessé tette a mezitilcsoporttal szemben. Az általunk tapasztal szelektivitás ellentétes

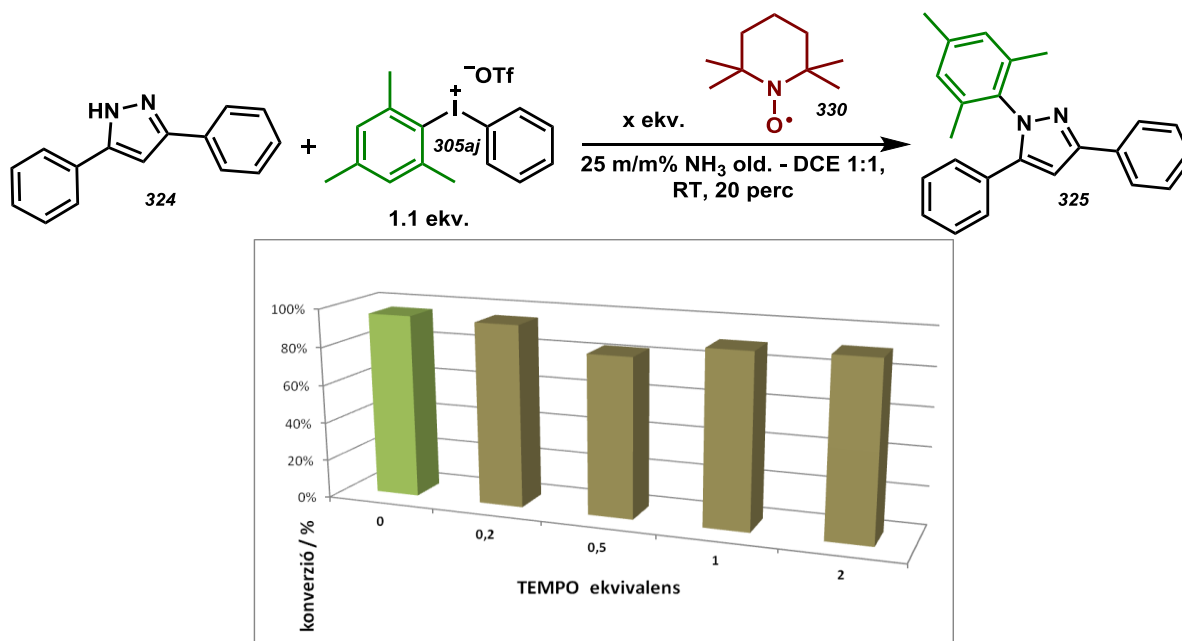
az irodalomban ismert jodóniumsókkal megvalósított átmenetifém-katalizált reakcióknál tapasztalt szelektivitással. A különböző viselkedés eltérő mechanizmust feltételez.



111. ábra Az aril(mezitil)jodónium triflátok szelektivitása (a sók alatt az arilezett termékek arányai láthatóak)

Az irodalomban több publikáció is említi^{265,245} a diariljodóniumsók átmenetifém-mentes, egy elektronátmenettel járó, oxidatív körülmények között lejátszódó reakcióinak gyökös mechanizmus szerinti lejátszódását. Kita és munkatársai vizsgálatai alapján kiderült, hogy a diariljodóniumsók eltérően reagálnak Lewis-savakkal ill. bázisokkal. A diariljodóniumsók elektrondús aromás csoportjai, mint például az *o,p*-dimetoxi-fenil vagy a 2,4,6-trimetoxi-fenil-csoport jóval reaktívabb a szubsztituálatlan fenilcsoportnál. Ezért, egy gyakran alkalmazott gyökfogó a tetrametilpiperidin-oxid (TEMPO) jelenlétében mi is megvizsgáltuk a fenil(mezitil)jodónium triflát reaktivitását. A vizsgálatok során a gyökfogó számottevő hatását nem tapasztaltunk (12. diagram), így feltételezhetően az arilezési reakció nem gyökös mechanizmus szerint játszódik le. Ezt támasztja alá az a kísérleti eredmény is, hogy a 2,4,6-

trimetoxifenil(mezitil)jodónium triflát (**305e**) pirazollal végzett reakciójában nem keletkezett az *N*-mezitil-pirazol (**325**) mellett kimutatható mennyiségben, 2,4,6-trimetoxifenil-pirazol.



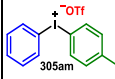
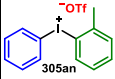
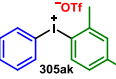
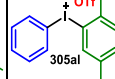
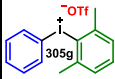
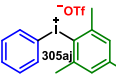
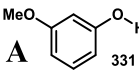
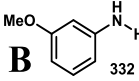
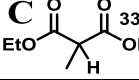


12. diagram A különböző mennyiségű TEMPO mellett elért konverziók

A nem-szimmetrikus jodóniumsók ilyen nagyfokú, a rézkatalizált reakciókban tapasztaltakhoz képest ellentétes szelektivitása miatt döntöttünk az arilezési reakciót befolyásoló tényezők további vizsgálata mellett.

3.2.4. A nem szimmetrikus diariljodóniumsók reaktivitásának vizsgálata

A szelektivitás vizsgálatához a 3.2.1. fejezetben előállított jodóniumsókat használtuk. A nem-szimmetrikus diariljodóniumsók átmenetifémmentes reakcióikban mutatott kemoszelektivitását DiMagno és munkatársai vizsgálták aril-fluoridok előállítása során.²⁶⁶ A korábban tapasztaltaktól eltérően, miszerint az elektronhiányosabb arilcsoporttal képződik több termék, az *orto*-helyzetű helyettesítő szelektivitást befolyásoló hatását tapasztalták. Megmutatták, hogy az *orto*-helyzetű szubsztituenssel rendelkező arilcsoport a só reaktívabb molekularészlete, és ezen arilcsoport részvételével keletkezik több termék. Antonio Togni és kollégái, ezt a jelenséget elméleti úton magyarázó cikke²⁶⁷ után nem sokkal publikálta Olossfon a kutatócsoportjában elvégzett szelektivitásvizsgálatok eredményeit, melyben egyaránt vizsgálták szén, oxigén és nitrogén nukleofilekkel a nem-szimmetrikus jodóniumsók szelektivitását.²⁵⁵

$$\text{Nu-H} + \text{Ph-I}^+\text{Ar} \longrightarrow \text{Nu-Ph} + \text{Nu-Ar}$$

nukleofilek	jodóniumsók					
						
A 	2,9 : 1	1 : 2,4	1,3 : 1	1 : 1,6	1 : 9	1 : 1,9
B 	1,4 : 1	1,4 : 1	4,5 : 1	2,5 : 1	6,5 : 1	15 : 1
C 	3,3 : 1	11 : 1	5 : 1	2 : 1		
termék arányok (Nu-Ph:Nu-Ar)						

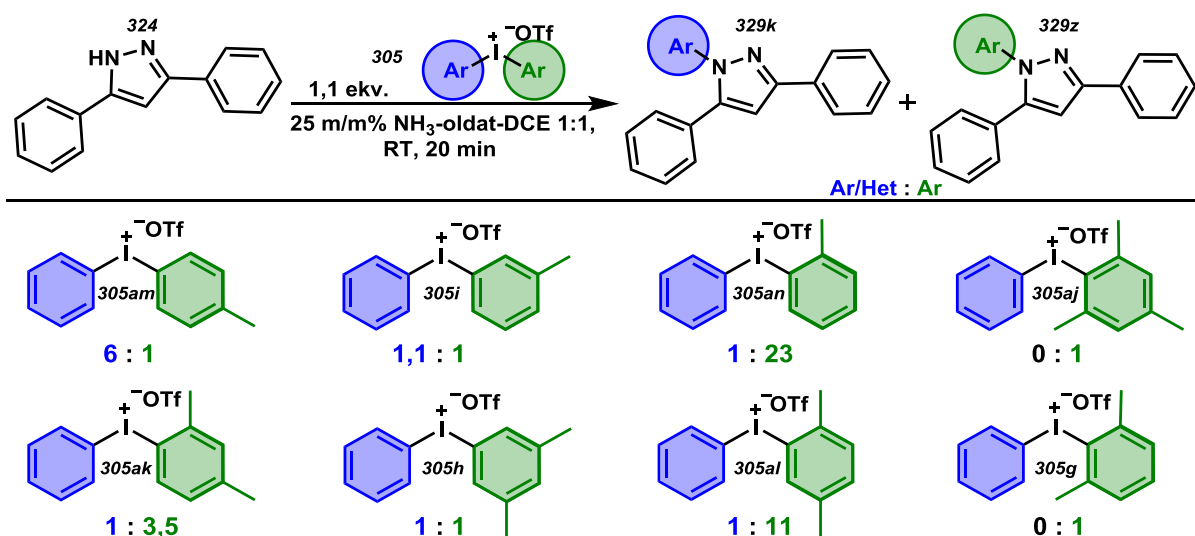
8. táblázat A sztérikus hatás szelektivitást befolyásoló szerepe, különböző kiindulási anyagok esetén (A: *t*BuOK, THF, 40 °C, ≤2 h, 78-99%; B: DMF, 130 °C, 24 h, 30-75%; C: NaH, DMF, RT, 18 h, 26-95%)

Fenol-, anilin- és malonsavészterszármazékokat választottak az arilezési vizsgálatok kiindulási anyagának. A fenol esetében a korábbi tapasztalatokkal összhangban az elektron hiányos arilcsoporttal képződött nagyobb mennyiségű diaril-éter. Abban az esetben, amikor *orto*-helyzetű helyettesítőt tartalmazott a fenilcsoport az *orto*-arilszármazékot tartalmazó termék keletkezett nagyobb mennyiségben (**8. táblázat, 1. sor**). Ezzel szemben az anilin esetében minden jodóniumsónál a fenilcsoporttal képződött több diarilamin, így itt az *orto*-szelektivitás nem érvényesült (**8. táblázat, 2. sor**).

A malonát esetében az *orto*-metilcsoportok számának növekedésével nő a képződő fenilmalonátok mennyisége (**8. táblázat, 3. sor**). Itt az *orto*-pozícióban található szubsztitulus jelenléte ellentétesen befolyásolja a szelektivitást, mint a fenol esetében. A hátrány annyira jelentős, hogy a két *orto*-metilcsoporttal rendelkező xilol és mezitilcsoportok a rézkatalizált reakcióknál tapasztalt „*anti-orto*” szelektivitást mutatnak és kizárólag fenilmalonátok keletkezését tapasztalták.

Ezzel szemben az általunk vizsgált pirazolok esetében a fenolnál is tapasztalt „*orto*”-szelektivitás erősebben érvényesül és két *orto*-metilcsoport esetén kizárólag a 2,6-xilil- ill. mezitil-pirazolok keletkezését tapasztaltuk (**112. ábra**). Ha csak egy metilcsoport van *orto*-helyzetben mint a 2-tolil(fenil)jodónium triflát (**305an**) esetén, még szintén nagy 23:1 arányban keletkezik a reakcióban a 2-tolil-pirazol. További metilcsoportok az *orto*-tolil részletlen csökkentik a szelektivitást, így ha meta-helyzetben van a második metilcsoport, mint a 2,5-xilil(fenil)jodónium triflát (**305al**) esetén a szelektivitás közel felére 11:1 arányra

csökken az *N*-xilil-pirazol javára. Ha *meta*-pozícióban van a második metilcsoport, mint a 2,4-xilil(fenil)jodónium triflát (**305ak**) esetében, akkor még jobban hozzávetőleg hatodára csökken a szelektivitás és csak 3,5:1 arányban keletkezik a xilil-prazol a trifenil-pirazollal szemben (**112. ábra**). Az is jól látható, hogy a fenilcsoport *meta*-metil helyettesítői, semleges hatással vannak a szelektivitásra. A *para*-pozíció az elektronküldő metilcsoport miatt a kevésbé elektrondús fenilcsoporttal szubsztituált pirazol keletkezésének kedvez, és így hatszor annyi keletkezik a trifenilpirazolból 20 perc alatt, mint az *N*-4-tolil-pirazolból. Érdekes módon a *para*-pozíció szelektivitást csökkentő hatása **305aj** esetén nem érvényesül.

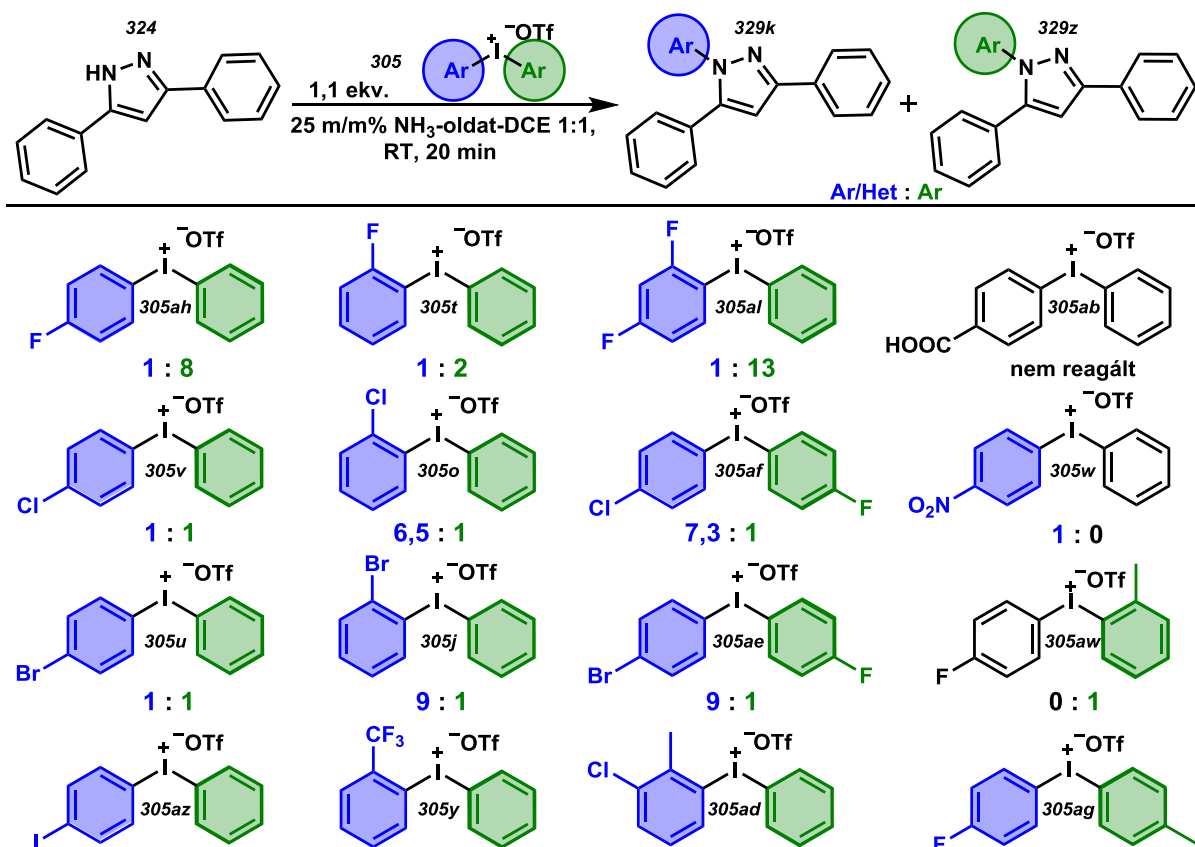


112. ábra A különböző helyzetű metilcsoportok szelektivitásra gyakorolt hatása

A **112. ábra** és a **8. táblázat** összehasonlítása alapján elmondható, hogy a pirazolok esetén tapasztalt termékarányok a fenolos reakciók termékarányaihoz hasonlítanak legjobban, és egy kivételtől eltekintve pont a fordítottját képezik a malonátok esetén tapasztalt szelektivitás termékarányainak. Tehát a nem-szimmetrikus diariljodóniumsók pirazolokkal való reakciójában, a jodóniumsó azon arilcsoportja a reaktívabb, és eredményez több vagy kizárólagosan egyféle *N*-aril-pirazolt, amely *orto*-helyzetben metilcsoporttal helyettesített és/vagy elektronban szegényebb.

A szelektivitást befolyásoló tényezők feltérképezéséhez számos különböző jodóniumsóval is elvégeztük az átalakítást, és vizsgáltuk a termékeloszlást (**113. ábra**). A 4-halofenil(fenil)jodónium triflátok szelektivitása az elektronikus tulajdonságaik alapján változik, így a 4-fluorfenil(fenil)jodóniumsó (**305ah**) reakciójában inkább *N*-fenil- míg a 4-jódifenil(fenil)jodóniumsó (**305az**) esetén már az *N*-4-jódifenil-pirazol keletkezik nagyobb arányban. Ez a szelektivitási sorrend, ha a halogén atom az *orto*-pozícióban van, még jobban érvényesül. Az *orto*-trifluorometil-csoport szelektivitása például megegyezik az *orto*-tolil

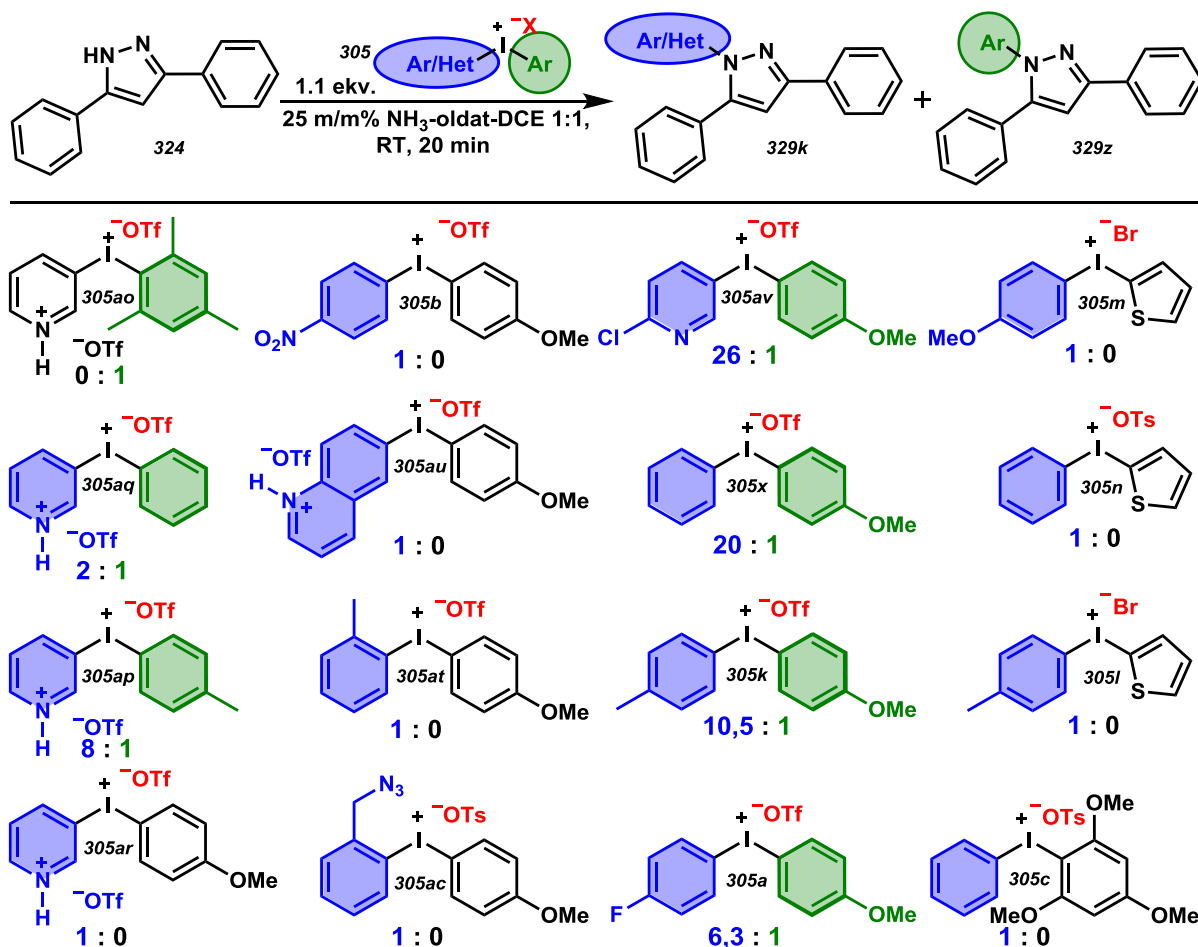
csoportával, amit a 3-klór-2-tolilcsoport még felül is múlhat. Nem-szimmetrikus para-halofeniljodóniumsók esetén is a kevésbé elektrondús arilhalogeniddel képződik több *N*-aril-pirazol, ahogy a difluorfenil-csoport is a fenilcsoport szelektivitását növeli a 2,4-difluorfenil(fenil)jodóniumsó (**305al**) esetén. A 4-fluorfenil-csoport a 4-tolilcsoport szelektivitását is növeli, nemcsak a 2-tolilcsoportét. Ezzel összefüggésben az elektronszívó nitrocsoporttal helyettesített fenilcsoport teljes szelektivitást ért el a fenilcsoporttal szemben, amikor 4-nitrofenil(fenil)jodóniumsóval (**305w**) reagáltattuk a pirazolt.



113. ábra Orto- és para-szubsztituált jodóniumsók szelektivitása

Azonban, ha az egyik arilcsoport kellően elektrondús anizil, trimetoxi-fenil vagy tienil, akkor alkalmas „át nem adódó” csoport lehet, mert heterociklusos jodóniumsók esetén a szimmetrikus változatuk előállítása – ha lehetséges is – nehézkes (**114. ábra**). Ez látható a 3-piridínium(aril)jodónium bisztriflátok reakciója esetén is. Amíg a mezitilcsoporttal készített jodóniumsó kizárólag *N*-meztilpirazolt eredményez, addig az elektrondúsabb fenil- és a még elektrondúsabb 4-tolilcsoporttal szemben az *N*-piridil-pirazol keletkezik nagyobb arányban, teljes szelektivitás azonban a 4-anizilcsoporttal előállított jodóniumsó esetén érhető el. Ezt az elektronikus tulajdonságbeli különbséget lehet kihasználni a kinolil-pirazolok szintézisének is.

A **114. ábra** középső két oszlopában látható jodóniumsók közül a baloldali oszlopban olyan aril(anizil)jodóniumsók láthatók, amik szelektíven szolgáltatják a megfelelő *N*-aril-pirazolokat, az arilcsoportok elektronban szegény mivoltának vagy *orto*-metilcsoportjának hatására.

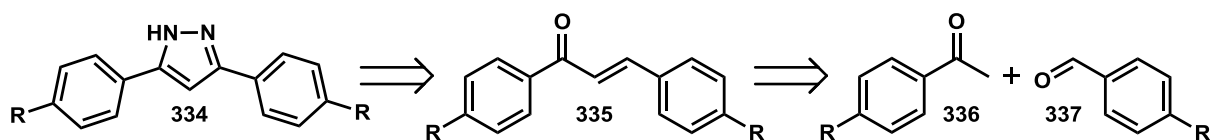


114. ábra Az elektrondús anizol és heteroaromás szubsztituensek szelektivitás befolyásoló hatása

A középső oszlopok közül a jobboldaliban a jodóniumsók arilcsoportjának szelektivitása lefelé csökken, ahogy ezzel ellentétesen az arilcsoportok elektronküldő szubsztituenseinek elektronküldő tulajdonsága lefelé nő. Az olyan elektrondús vegyületek, mint a trimetoxibenzol vagy a heteroaromás tiofén a 4-tolil- ill. 4-anizilcsoportnál is kevésbé mutatkozik reaktívnak, így nemcsak fenilezésre, de 4-tolil- és 4-anizilcsoport bevitelére is alkalmas jodóniusó állítható elő belőlük (**114. ábra**). Összegzésként elmondható, hogy elektronszívó ill. *orto*-helyzetű szubsztituensekkel ellátott arilcsoportokkal és elektrondús aromás vagy heteroaromás csoportokkal előállított nem-szimmetrikus jodóniumsók pirazolokkal reagáltatva nagyobb arányban eredményezik az elektronszívó ill. *orto*-helyzetű szubsztituensekkel ellátott arilcsoportokkal szubsztituált pirazolokat.

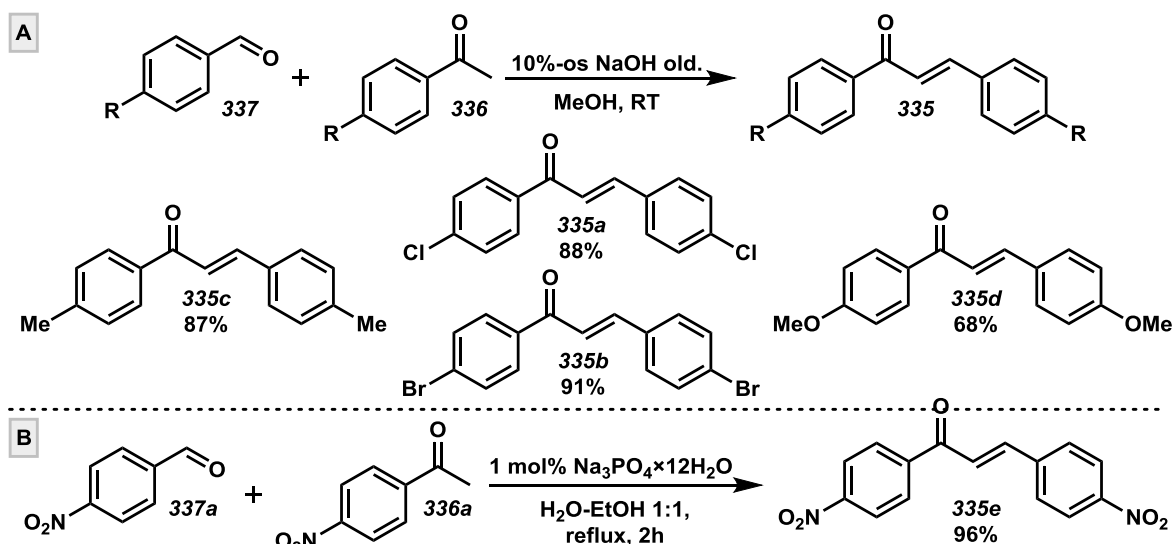
3.2.5. *N*-aril pirazolok szintézise diariljodóniumsók segítségével az optimális reakciókörülmények között

A preparatív alkalmazhatóság vizsgálatához különböző elektronikus tulajdonságú, szimmetrikusan helyettesített pirazolszármazékokra volt szükségünk. Ennek megvalósításához irodalomban leírtak alapján *para*-szubsztituált diaril-propénonokon (kalkonokon) keresztül előállítottunk néhány szimmetrikusan helyettesített pirazolt (**115. ábra**).



115. ábra A diaril-pirazolok retroszintetikus analízise

A diaril-kalkonokat *para*-szubsztituált benzaldehidekből és acetofenon származékokból állítottuk elő 10%-os nátrium-hidroxid oldattal, metanolban szobahőmérsékleten kevertetve. A klór és bróm funkciós csoportokkal ill. az elektronban gazdagabb metil- és metoxycsoportokat tartalmazó kiindulási anyagokkal jó, kiváló kitermeléseket értünk el (**116. ábra, A**).

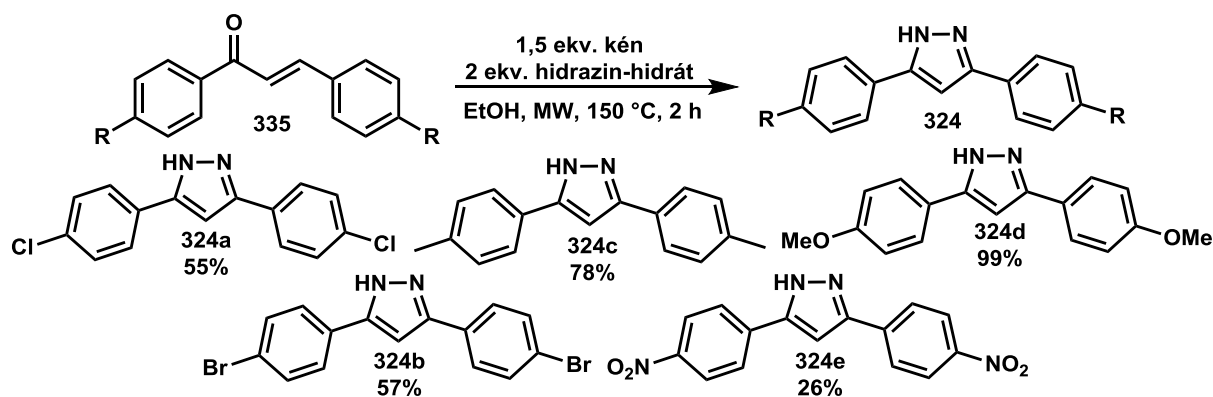


116. ábra 1,3-difenil-kalkonok előállítása

Az elektronhiányos nitrofenil helyettesítőket tartalmazó kalkont más módon állítottuk elő, mert a 10%-os NaOH túl erős bázisnak bizonyult. Ezért az 1,3-dinitrofenil-kalkont az enyhén bázikus nátrium-foszfáttal vizes etanolban refluxoltatva 96%-os hozammal jutottunk a termékhez (**116. ábra, B**).

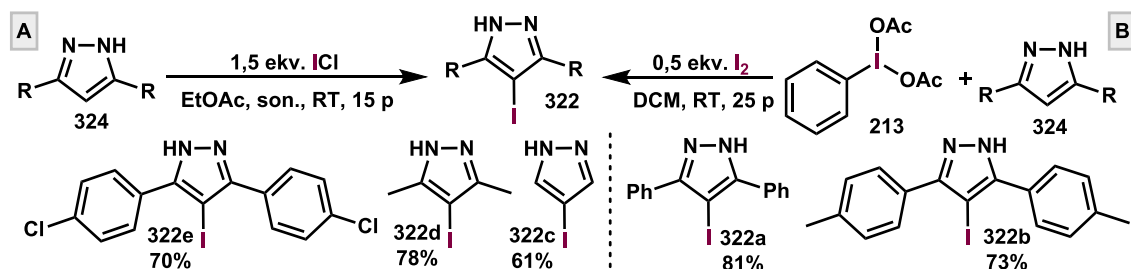
A *para*-helyzetben helyettesített arilpirazolokat a megfelelő, diszubsztituált kalkonból állítottuk elő kén és hidrazinhidrát segítségével mikrohullámú reaktorban, közepes ill. jó kitermelések mellett (**117. ábra**).

Mind a kalkonok, mind a pirazolok könnyen kristályosodó vegyületek, így a tisztításuk átkristályosítással egyszerűen megoldható volt. A pirazolokból további keresztkapcsolási reakciókhoz alkalmas jódszármazékokat is előállítottunk. A pirazolok jódozását, ahogy a kalkonképzést is, kétféleképp sikerült megoldani. Az elsőnek kipróbált reakcióban a pirazolok jódozását ultrahangos rázóató fürdőben jód-monoklorid segítségével végeztük el.



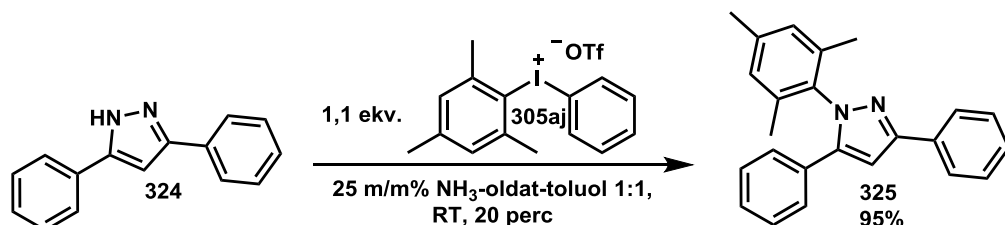
117. ábra Para-helyzetben szubsztituált 3,5-diarilpirazolok szintézise

A feldolgozást követő átkristályosítás után jó kitermeléssel jutottunk az ábrán látható pirazolokhoz (118. ábra, A). Azonban a 3,5-difenil- és di(*p*-tolil)pirazolok esetén 5% körüli klór-pirazol keletkezését tapasztaltuk a próbareakcióban, így ezeknél a kiindulási anyagoknál elemi jóddal és feniljodónium diacetáttal végeztük a jódozást, melyek az átkristályosítást követően szintén jó kitermeléssel adták a kívánt jód-pirazolokat (118. ábra, B).



118. ábra Pirazolok 4-es helyzetű jódozása

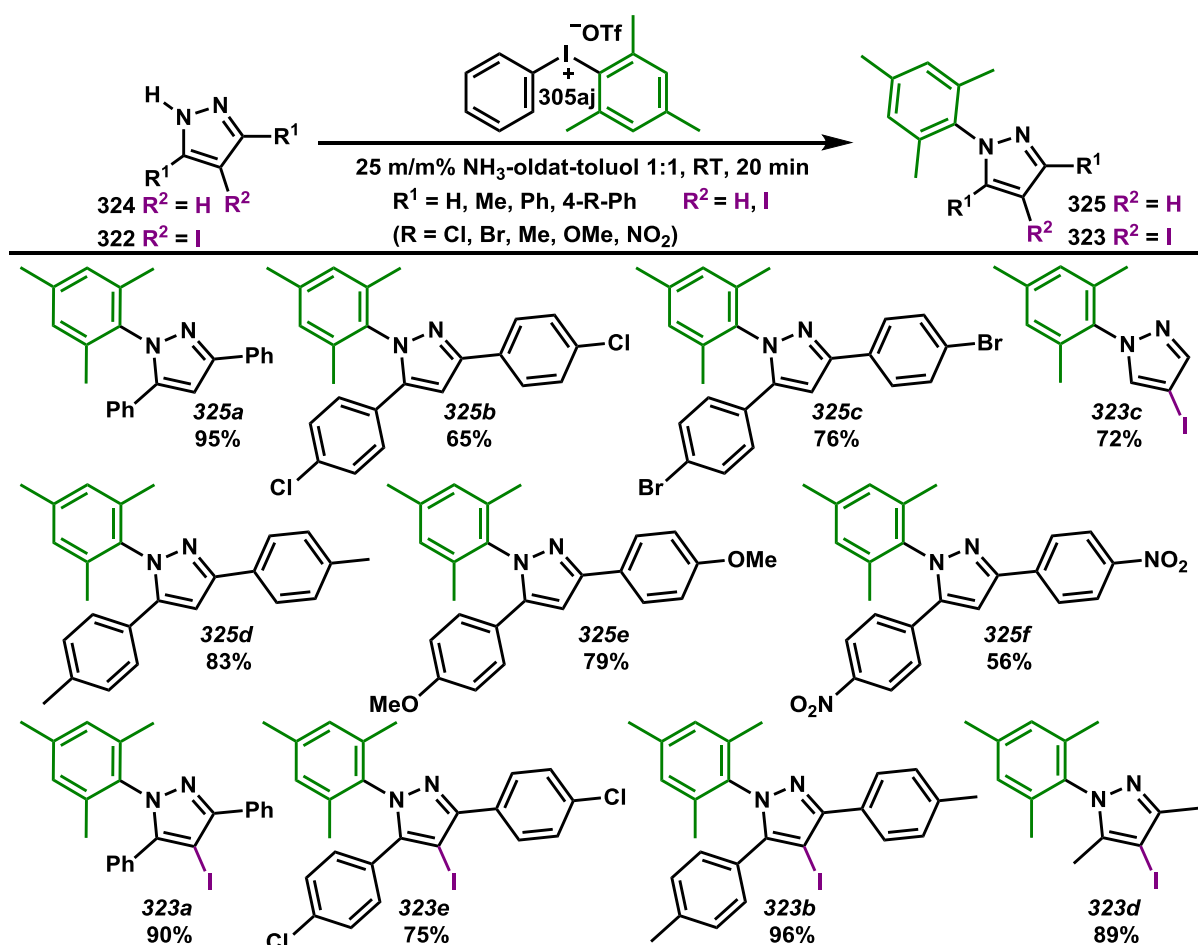
A 3,5-difenil pirazollal 0,5 mmol-os méretben elvégzett reakció kitermelése ellentétben a korábbi gyűrűzárásos reakciók kitermeléseivel 95%-os lett (119. ábra).



119. ábra 3,5-difenilpirazol reakciója fenil(mezitil)jodónium trifláttal

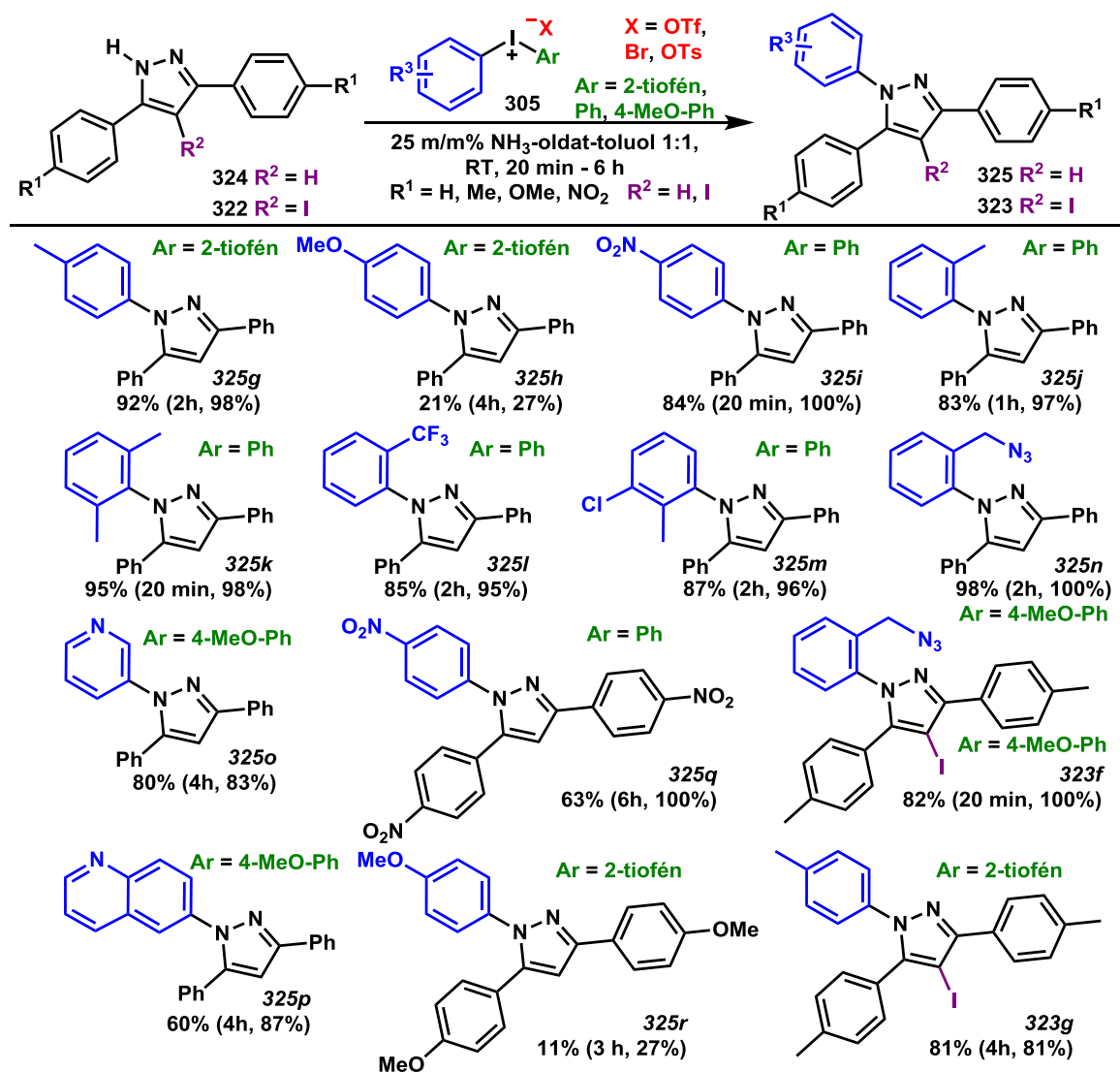
Elmondható, hogy nemcsak eltérő szelektivitás tapasztaltunk a nem-szimmetrikus jodóniumsó esetében, hanem a nagyobb reaktivitásnak köszönhetően egyetlen termék keletkezett, mely jó hozammal izolálható volt, és a szerkezetet az NMR és GC-MS is vizsgálatok megerősítették.

A pirazolok előállítását követően, fenil(meztil)jodónium trifláttal (**305aj**) elvégeztük a különböző pirazolszármazékok *N*-arilezését, és sikeresen előállítottuk a megfelelő *N*-meztil-származékokat. Az alkalmazott reakciókörülmények között a reakciók 20 perc alatt elérték a teljes konverziót. A feldolgozást követően a termékeket oszlopkromatográfiával tisztítottuk. Az oszlopkromatográfiás tisztításra a jodóniumsóból keletkező ekvivalens aril-jodid miatt volt szükség, melytől átkristályosítással nem sikerült maradéktalanul megszabadulni (**120. ábra**). A legmagasabb kitermeléseket (90-95%) a szubsztituátlan fenilcsoportokat tartalmazó 3,5-difenil- (**324**) és 3,5-difenil-4-jódpirazol (**322a**) esetén értük el. A legalacsonyabb hozamot (56%) a 3,5-di(*p*-nitrofenil)-pirazol (**324e**) szolgáltatta. Abban az esetben, ha a jódpirazolok *para*-szubsztituált fenilcsoportokat tartalmaztak (**322b**, **322e**) 10%-kal jobb kitermelést lehetett elérni, mint a jódnélküli változatuk (**324a**, **324c**) esetén (**120. ábra**).



120. ábra *N*-meztil pirazolok előállítása

A *N*-arilpirazolok szintézisében a nem-szimmetrikus jodóniumsók szelektivitásvizsgálatánál a csak egy terméket vagy az 5%-nál kevesebb mellékterméket eredményező sókat alkalmaztuk. (121. ábra) Jó kitermelésekkel lehetett előállítani az *orto*-fenilcsoportot tartalmazó jodóniumsók közül a 2-tolil- (305an), 2,6-xilil- (305g), 2-CF₃-fenil- (305y), 2-metil-3-klórfenil(fenil)jodónium triflátokkal (305ad) illetve a 2-azidometil-fenil(4-anizil)jodónium toziláttal (305ac) a megfelelő *N*-*orto*-fenilpirazolokat (325j-n).



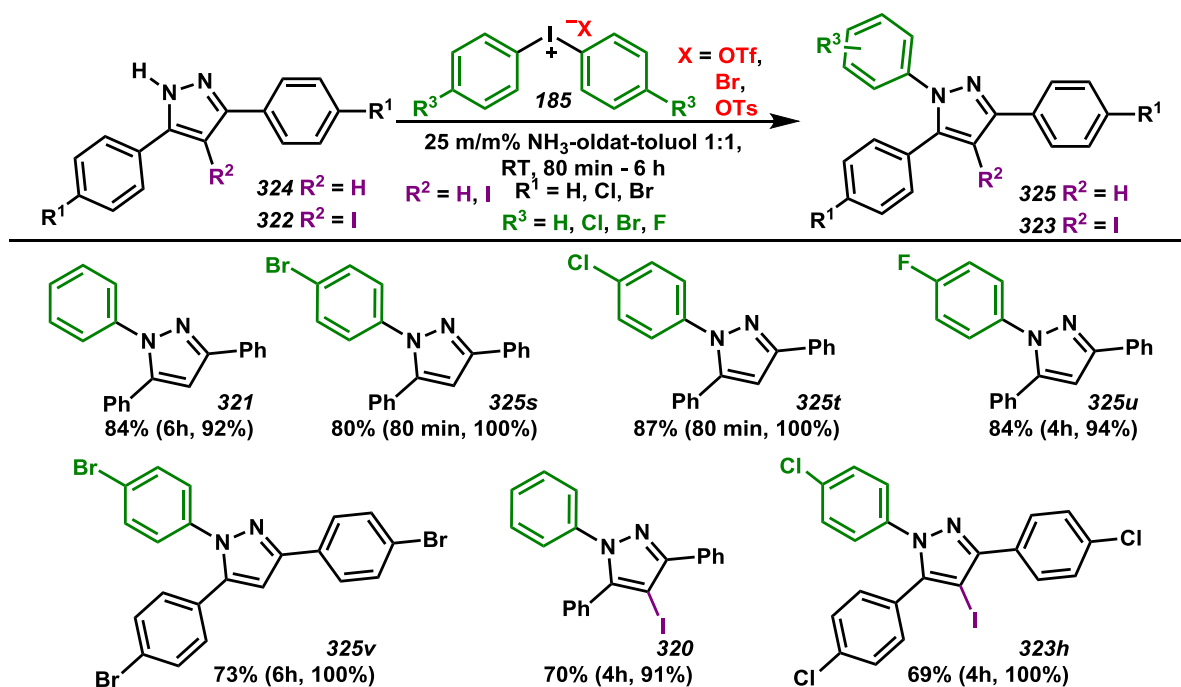
121. ábra Pirazolok szelektív *N*-arilezése nem-szimmetrikus jodóniumsókkal

Az elektronban szegényebb 4-nitro-fenil(fenil)jodónium triflát (305w) kellően reaktívnak bizonyult, és segítségükkel szelektíven lehetett előállítani a megfelelő nitrofenilezett 3,5-diarilpirazolokat (325i, 325q). A heteroaromás csoportokat tartalmazó sók közül *N*-piridil (325o) és *N*-kinolinil-pirazolokat (325p) állítottunk elő a megfelelő (4-anizil)jodóniumsóik (305au, 305ar) segítségével, jó kitermeléssel. Hasonlóan jó kitermeléseket tudtunk elérni a

szimmetrikusan helyettesített fenilcsoportokkal és jódal szubsztituált pirazolok esetén is (323f, 323g).

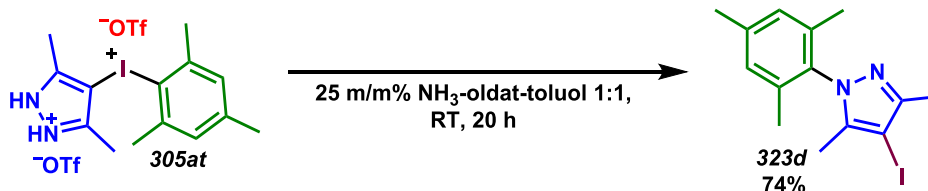
Összességében elmondható, hogy csak *N*-anizil-pirazolok (325h, 325r) előállításánál tapasztaltunk gyenge kitermeléseket. Ennek oka az elektrondús jodóniumsó bróm anionja is lehet, mivel a korábbi kísérletek során megállapítottuk, hogy a jodónium sók bromid anionja kedvezőtlen hatással van az arilezési reakcióra. A kedvezőtlen hatás ellenére nem végeztünk anioncserét, mert az csak rossz kitermeléssel valósítható meg (121. ábra).

Összehasonlításképpen szimmetrikus jodóniumsók reaktivitását is megvizsgáltuk (122. ábra). A difeniljodónium triflát (185a) reaktivitását vetettük össze a szintén fenilcsoportot szelektíven átadó fenil(2-tienil)jodónium tozilát (305n) reaktivitásával. Megállapítottuk, hogy a szimmetrikus jodóniumsó még 6 órával a reakció megkezdését követően sem érte el a teljes konverziót (321). Ezzel szemben a nem-szimmetrikus jodóniumsónak kevesebb mint négy óra elég volt, hogy a reakció teljessé tételéhez. A *para*-helyzetű halogén atomokat tartalmazó szimmetrikus jodóniumsók esetében is lassúbb az arilezési reakció. A 3,5-difenilpirazol esetében a bisz(4-brómfenil)- és -(4-klórfenil)jodónium triflát esetében egyaránt 80 perc alatt érhető el a teljes konverzió (aa és ab), míg bisz(4-fluorfenil)jodónium triflát esetében 4 óra után válik közel teljessé a reakció (ac). A halogénszubsztituált fenilcsoportot tartalmazó diarilpirazolokkal 4-6 óra alatt megy végbe a teljes átalakulás (ad-af).



122. ábra *N*-aril pirazolok előállítása szimmetrikus jodóniumsókkal

Érdekességként kipróbáltuk, hogy ha pirazolil részletet tartalmaz az aril(mezitil)jodónium triflát, akkor a só képes-e önmagával reagálni szobahőmérsékleten a reakció oldószerében. Ebben az esetben, hasonlóan jó kitermeléssel (74%) keletkezik az *N*-mezitil-3,5-dimetil-4-jódpirazol (**323d**) hasonlóan, mint amikor fenil(mezitil)jodónium trifláttal (**305aj**) reagáltattuk a 3,5-dimetil-4-jódpirazolt (**322d**). Utóbbi esetben azonban nem melléktermékként keletkezik az aril-jodid, és ezáltal atomhatékonyabbá válik a reakció. (123. ábra)



123. ábra Intramolekuláris arilezési reakció

A pirazolok nem-szimmetrikus diariljodóniumsókkal átmenetifémmes körülmények között történő eredményeinket a *Chemistry – A European Journal* folyóiratban publikáltuk.²⁶⁸

4. Összefoglalás

Doktori munkám első felében aril-jodidok rézkatalizált trifluormetilezési reakcióját vizsgáltam, melynek segítségével számos aril-trifluormetil-származékot sikerült előállítani enyhe körülmények között. Az irodalmi előzmények alapján egy ígéretesnek tűnő trifluormetilező reagenst a trifluormetil-trimetilborát káliumsóját kezdtük vizsgálni, melyről Lukas Goossen és munkatársai leírták, hogy a három napig tartó szintézist követően egy könnyen kezelhető és jól tárolható reagenshez lehet jutni. Munkánk során megállapítottuk, hogy az alkalmazott só nem stabil, és tárolás közben bomlik. Megoldásként olyan eljárást dolgoztunk ki, amelynek segítségével a trifluormetil-trimetilborát kálium sója *in situ* előállítható és alkalmazható a trifluormetilezési reakcióban. Ezáltal a gyógyszerkutatás számára is hasznos eljárásához jutottunk. Az átalakítást számos különböző funkciós csoportot tartalmazó molekulával elvégeztük, és megállapítottuk, hogy az eljárás jó funkciós csoport toleranciával rendelkezik, és csak a szabad hidrox- és amincsoportok előzetes védeése szükséges a sikeres kapcsoláshoz. A trifluormetilezés ilyen fajta alkalmazhatóságát 28 aromás és heteroaromás vegyületen mutattuk meg.

Munkám második részében pirazolok diariljodóniumsók segítségével kiváltott *N*-arilezésével és a nem szimmetrikus diariljodóniumsók reaktivitásának vizsgálatával foglalkoztam. Ezen kutatás alapját a kutatócsoportunkban széles körben alkalmazott diariljodóniumsók segítségével kivitelezett rézkatalizált oxidatív gyűrűzárási reakciók vizsgálata adta. A kutatásaink során kiderült, hogy a kiindulási anyagnak választott acetilhidrazon származékok megfelelő helyettesítők jelenlétében rézkatalizátor és jodóniumsó nélkül is képesek gyűrűt zárni. Megállapítottuk, hogy a gyűrűzáródás során képződő pirazolból eltérő termék keletkezik, ha réz jelenlétében, illetve nélküle reagáltatjuk nem szimmetrikus, azaz két különböző arilcsoportot tartalmazó jodóniumsóval. A rézkatalizátor nélkül kivitelezett reakció körülményeit alaposabban megvizsgálva kiderült, hogy az *N*-arilezési reakció szelektivitásáért a jodóniumsó arilcsoportjain jelenlevő, eltérő szterikus és elektronikus tulajdonsággal rendelkező helyettesítők a felelősek. A kidolgozott reakciókörülmény hatékonyságát és szelektivitását kihasználva sikerült 32 különböző szimmetrikusan helyettesített pirazolszármazék *N*-arilezését megvalósítani. Az enyhe reakciókörülményeknek köszönhetően a jód funkciós csoportot tartalmazó pirazolok sem bomlanak, így az előállított *N*-aril-pirazolok jó kiindulási anyagai lehetnek a korábban vizsgált trifluormetilezési reakciónak.

5. Summary

In the first part of my PhD work, I examined the copper-catalyzed trifluoromethylation of aromatic iodides. The developed procedure enables the synthesis of several aromatic and heteroaromatic trifluoromethyl derivatives under relatively mild conditions. Our work was initiated by the discovery of Lukas Gooßen and co-workers focusing to the application trifluoromethyl-trimethylborate potassium salt as a novel trifluoromethylation reagent for the copper catalyzed transformation of aryl iodides. The literature procedure provides an easy to handle and bench stable salt for the catalytic process. However, in our work we found that the borate salt is unstable and decomposing, and its storability is strongly depending on the storing conditions. As a solution for the problem, we designed a novel method for the in situ generation of trifluoromethyl-trimethylborate salt under the coupling conditions. We performed the transformation of several aromatic and heteroaromatic iodides and we found that the reaction has good functional group tolerance. Only the free hydroxyl and amine groups should be protected before the coupling to reach good yields. We demonstrated the synthetic utility of the reaction with the synthesis of 28 trifluoromethylated aromatic and heteroaromatic molecules.

In the second part of my work, I have studied the *N*-arylation of pyrazoles with diaryliodonium salts and examined the reactivity and selectivity of unsymmetric diaryliodonium salts in the absence and presence of copper catalyst. We concluded that the catalyzed and non-catalyzed transformation provide different products, when the *N*-arylation of pyrazoles were performed with unsymmetric diaryliodonium salt. The reaction conditions of the copper-free transformation were more thoroughly examined, and we established that the selectivity of the *N*-arylation reaction was originated by the different sterically and electronic features of the aryl group on the diaryliodonium salt. Under the optimal reaction conditions, we prepared 32 different symmetrical substituted pyrazole derivatives with versatile steric and electronic properties. As a special feature of the transformation we found that the presence of the iodine function on the substituted pyrazoles ring was also well tolerated due to the mild reaction conditions.

6. Kísérleti rész

A laboratóriumi munka során amennyiben külön nem jeleztem, kereskedelmi forgalomban kapható kiindulási anyagokat használtunk minden előzetes tisztítás nélkül. Az vékonyréteg kromatográfiás vizsgálatokhoz előre elkészített Merck DC VRK lapokat használtunk, 0,25 mm-es Kieselgel 60, F₂₅₄ bevonattal. Az előhívást 254 nm-es UV lámpával végeztük. Eluensként hexán-EtOAc és DCM-metanol elegyeket használtuk. Az oszlopkromatográfiás vizsgálatokhoz használt eluenseket minden esetben feltüntettem a retenciós faktorok mellett. A ¹H, ¹³C, ¹⁹F és ¹¹B NMR spektrumokat Bruker Avance 250 MHz PFT és Bruker Avance 400 MHz spektrométereken vettük fel, CDCl₃, CD₃CN, deuterometanol és deuterált DMSO oldószerekben. A kémiai eltolódások ppm-ben vannak megadva, az oldószer jeleinek standardként való felhasználásával. A csatolási állandók [J]=Hz-ben vannak feltüntetve, a szinguletteket s, a dubletteket d, a tripleteket t, a kvartetteket q, a multipleteket m betűvel rövidítettem. Az IR spektrumokat szintén a Bruker által gyártott IR készülékkel készítettük, a típusa IFS55, gyémánt ATR feltét alkalmazása mellett. A GC-MS méréseket egy Agilent 6890N gázkromatográf (30 m hosszú 0,25 mm belső átmérőjű kolonna 0,25 µm HP-5MS bevonattal, hélium vivőgáz alkalmazása mellett) és Agilent 5973 tömegspektrométer (Ion forrás: EI+, 70eV, 230 °C; interfész: 300 °C) kombinált készülék segítségével végeztük. Az olvadáspontokat egy Büchi 501 készülékkel határoztunk meg. A nagy felbontású tömegspektrumokat (HRMS) Agilent 6210 TOF (Time of Flight) tömegspektrométerrel vettük fel. A HRMS méréseket egy Agilent 6230 repülés-idő tömegspektrométer (Jet Stream elektro-spray ionizátorral pozitív ion módban) és Agilent 1260 HPLC (0,1-0,3 µl-t direkt injektálva a tömegspektrométerbe 0,5 ml/perc áramlási sebességgel /0,1% hangyasavat tartalmazó 70%-os acetonitril-víz eleggyel/) készülék segítségével végeztük. A Jet Stream paraméterei: 10,0 l/perc sebességű 325 °C-os nitrogén szárítógáz, 10 psi nyomású porlasztó gáz (N₂), 4000 V kapillárisfeszültség, a sheath gáz hőmérséklete 325 °C és sebessége 7,5 l/perc; a TOFMS pereméterei: 120 V fragmentor feszültség, szűrő potenciál 120 V, OCT 1 RF Vpp: 750V.

6.1. A trifluormetilezési reakció vizsgálata

6.1.1. A reakciókörülmények vizsgálata

6.1.1.1. A katalizátor és ligandum hatékonyságának vizsgálata

Kihevített 10 ml-es csiszolatos kémcsövekbe, bemérjük a különböző réz vegyületeket (0,07 mmol), a ligandumokat (0,07 mmol) és a $\text{K}[\text{B}(\text{OMe})_3\text{CF}_3]$ sót (222 mg, 1.05 mmol 3 ekv.), majd mágneses keverőbabával és szeptummal ellátva, a kémcsövek gázterét inertizáljuk (vacuum-argon átöblítés háromszor). A szilárd anyagokat vízmentes DMSO-ban (1,0 ml) szuszpendáljuk és fecskendővel az 1-jódnaftalint (88,9 mg; 51 μL ; 0,35 mmol; 1 ekv.) az elegyhez adjuk. A narancsbarnává vált elegyeket 20 órán át 60 °C-os fűtőblokkban kevertetjük és 2, 4, 6, 8 és 20 óra után az éterrel készített mintákat GC-MS segítségével analizáljuk a keletkezett termékeket.

6.1.1.2. A víz szerepe a reakcióban

10 ml-es csiszolatos kémcsövekbe, melyeket előzőleg kihevítettünk, bemérjük a réz vegyületet (0,07 mmol), a ligandumot (0,07 mmol) és a $\text{K}[\text{B}(\text{OMe})_3\text{CF}_3]$ sót (222 mg, 1.05 mmol 3 ekv.). Majd mágneses keverőbabával és szeptummal ellátva, a kémcsövek gázterét inertizáljuk (vacuum-argon átöblítés háromszor). A szilárd anyagokat vízmentes DMSO-ban (1,0 ml) szuszpendáljuk és fecskendővel az 1-jódnaftalint (88,9 mg; 51 μL ; 0,35 mmol; 1 ekv.) az elegyekhez adjuk. A narancsbarnává vált elegyeket 16 órán át 60 °C-os fűtőblokkban kevertetjük és 16 óra után éterbe mintát veszünk és GC-MS segítségével analizáljuk a keletkezett termékeket.

6.1.1.3. A katalizátor mennyiségének vizsgálata

Kihevített 10 ml-es csiszolatos kémcsövekbe, bemérjük a különböző mennyiségű réz(I)-jodidot (0,0175-0,14 mmol) és 1,10-fenantrolint (0,0175-0,14 mmol), majd a kihevített KF-ot (61 mg, 1.05 mmol 3 ekv.), ez után mágneses keverőbabával és szeptummal ellátva, a kémcső gázterét inertizáljuk (vacuum-argon átöblítés háromszor). A szilárd anyagokat vízmentes DMSO-ban (1,0 ml) szuszpendáljuk és fecskendővel az 1-jódnaftalint (88,9 mg; 51 μL ; 0,35 mmol; 1 ekv.) a $\text{B}(\text{OMe})_3$ -ot (109 mg; 117 μL ; 1,05 mmol; 3 ekv.), TMSCF_3 -ot (149,3 mg; 155 μL ; 1,05 mmol; 3 ekv.) az elegyekhez adjuk. A narancsbarnává vált elegyeket 24 órán át

60 °C-os fűtőblokkban kevertetjük és 24 óra után éterbe mintát veszünk és GC-MS segítségével mérjük a keletkezett termékek mennyiségét.

6.1.1.4. A ligandumhatás vizsgálata

10 ml-es csiszolatos kémcsövekbe, melyeket előzőleg kihevítettünk, bemérjük a réz(I)-jodidot (13,3 mg; 0,07 mmol), a ligandumot (0,07 mmol) és a kihevített KF-ot (61 mg, 1,05 mmol 3 ekv.). Ezután mágneses keverőbabával és szeptummal ellátva, a kémcsövek gázterét inertizáljuk (vacuum-argon átöblítés háromszor). A szilárd anyagokat vízmentes DMSO-ban (1,0 ml) szuszpendáljuk és fecskendővel az 1-jódnaftalint (88,9 mg; 51 µl; 0,35 mmol; 1 ekv.) a B(OMe)₃-ot (109 mg; 117µL; 1,05 mmol; 3 ekv.), TMSCF₃-ot (149,3 mg; 155 µL; 1,05 mmol; 3 ekv.) az elegyekhez adjuk. A narancsbarnává vált elegyeket 8 órán át 60 °C-os fűtőblokkban kevertetjük és 2, 4, 6, ill. 8 óra után éterbe mintát veszünk és GC-MS segítségével mérjük a keletkezett termékek mennyiségét.

6.1.1.5. A reaktánsok stöchiometrikus mennyiségének vizsgálata

Kihevített 10 ml-es csiszolatos kémcsövekbe, bemérjük a réz(I)-jodidot (13,3 mg; 0,07 mmol), az 1,10-fenantrolint (12,6 mg; 0,07 mmol) és a kihevített KF-ot (20,3-61 mg; 0,35-1,05 mmol; 1-3 ekv.). Majd mágneses keverőbabával és szeptummal ellátva, a kémcsövek gázterét inertizáljuk (vacuum-argon átöblítés háromszor). A szilárd anyagokat vízmentes DMSO-ban (1,0 ml) szuszpendáljuk és fecskendővel az 1-jódnaftalint (88,9 mg; 51 µl; 0,35 mmol; 1 ekv.) a B(OMe)₃-ot (0-1,05 mmol; 0-3 ekv.) és a TMSCF₃-ot (0,35-1,05 mmol; 1-3 ekv.) az elegyekhez adjuk. A narancsbarnává vált elegyeket 24 órán át 60 °C-os fűtőblokkban kevertetjük és 2, 4, 6, 8 ill. 24 óra után éterbe mintát veszünk és GC-MS segítségével mérjük a keletkezett termékek mennyiségét.

6.1.1.6. A hőmérséklet hatása

10 ml-es csiszolatos kémcsövekbe, melyeket előzőleg kihevítettünk, bemérjük a réz(I)-jodidot (13,3 mg; 0,07 mmol), az 1,10-fenantrolint (12,6 mg; 0,07 mmol) és a kihevített KF-ot (20,3-61,0 mg; 0,35-1,05 mmol; 1-3 ekv.). Ezután mágneses keverőbabával és szeptummal ellátva, a kémcsövek gázterét inertizáljuk (vacuum-argon átöblítés háromszor). A szilárd anyagokat vízmentes DMSO-ban (1,0 ml) szuszpendáljuk és fecskendővel az 1-jódnaftalint (88,9 mg; 51 µl; 0,35 mmol; 1 ekv.) a B(OMe)₃-ot (109 mg; 117µL; 1,05 mmol; 3 ekv.),

TMSCF₃-ot (149.3 mg, 155 µL, 1.05 mmol, 3 ekv.) az elegyhez adjuk. A narancsbarnává vált elegyeket 8 órán át 30, 40, 50 és 60 °C-os fűtőblokkban kevertetjük és 2, 4, 6 ill. 8 óra után éterbe mintát veszünk és GC-MS segítségével mérjük a keletkezett termékek mennyiségét.

6.1.1.7. A fluorid ellenionjának vizsgálata

Kihevített 10 ml-es csiszolatos kémcsövekbe, bemérjük a réz(I)-jodidot (13,3 mg; 0,07 mmol), az 1,10-fenantrolint (12,6 mg; 0,07 mmol) és a kihevített fluoridot (1,05 mmol; 3 ekv.). Majd mágneses keverőbabával és szeptummal ellátva, a kémcsövek gázterét argonra cseréljük (vacuum-argon átöblítés háromszor). A szilárd anyagokat vízmentes DMSO-ban (1,0 ml) szuszpendáljuk és fecskendővel az 1-jódnaftalint (88,9 mg; 51 µl; 0,35 mmol; 1 ekv.) a B(OMe)₃-ot (109 mg; 117µL; 1,05 mmol; 3 ekv.), TMSCF₃-ot (149.3 mg, 155 µL, 1.05 mmol, 3 ekv.) az elegyhez adjuk. A narancsbarnává vált elegyeket 8 órán át 60 °C-os fűtőblokkban kevertetjük és 2, 4, 6 ill. 8 óra után éterbe mintát veszünk és GC-MS segítségével mérjük a keletkezett termékek mennyiségét.

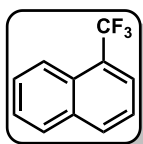
6.1.1.8. Oldószerhatás vizsgálat

10 ml-es csiszolatos kémcsövekbe, melyeket előzőleg kihevítettünk, bemérjük a réz(I)-jodidot (13,3 mg; 0,07 mmol), az 1,10-fenantrolint (12,6 mg; 0,07 mmol) és a kihevített KF-ot (20,3-61 mg; 0,35-1,05 mmol; 1-3 ekv.). Ezután mágneses keverőbabával és szeptummal ellátva, a kémcsövek gázterét inertizáljuk (vacuum-argon átöblítés háromszor). A szilárd anyagokat a vizsgált oldószerrel (1,0 ml) szuszpendáljuk és fecskendővel az 1-jódnaftalint (88,9 mg; 51 µl; 0,35 mmol; 1 ekv.) a B(OMe)₃-ot (109 mg; 117µL; 1,05 mmol; 3 ekv.), TMSCF₃-ot (149.3 mg, 155 µL, 1.05 mmol, 3 ekv.) az elegyekhez adjuk. A narancsbarnává vált elegyeket 2 órán át 60 °C-os fűtőblokkban kevertetjük és ez után éterbe mintát veszünk és GC-MS segítségével mérjük a keletkezett termékek mennyiségét.

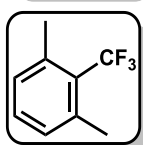
6.1.1.9. A funkciós csoport tolerancia vizsgálata

Kihevített csiszolatos kémcsőbe, bemérjük a réz(I)-jodidot (13,3 mg; 0,07 mmol; 0,2 equiv), az 1,10-fenantrolint (12,6 mg; 0,07 mmol; 0,2 equiv), a kihevített kálium-fluoridot (61 mg; 1,05 mmol 3 equiv) és - ha szilárd - az ariljodidot (0,35 mmol; 1 equiv). Majd mágneses keverőbabával ellátva szeptummal lezárjuk a kémcsövet és háromszor vákuumozva és argonnal vagy nitrogénnel feltöltve inertizáljuk a kémcső belső terét. Ezután a szeptumon

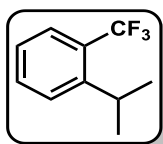
kersztül fecskendőből 1 ml száraz, oxigénmentesített DMSO-ban szuszpendáljuk a szilárd anyagokat majd bemérjük az aril jodidot (0,35 mmol, ha folyadék) és a B(OMe)₃-ot (109 mg; 117 μl; 1,05 mmol; 3 equiv), végül a TMSCF₃-at (149,3 mg; 155 μl; 1,05 mmol; 3 equiv). A narancssárgásbarára vált oldatot 24 órán át 60 °C-os fűtőblokkban kevertetjük és a kivett mintát éterben oldva GC-MS segítségével analizáljuk.



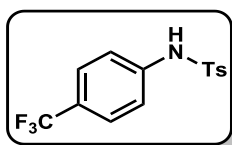
1-(Trifluorometil)naftalin²⁶⁹ (298a) MS (EI, 70 eV): m/z (% relatív intenzitás, ion): 196 (100, [M⁺]), 177 (20), 146 (50), 126 (10), 75 (10).



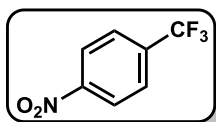
1,3-Dimetil-2-(trifluorometil)benzol²⁷⁰ (298b) MS (EI, 70 eV): m/z (% relatív intenzitás, ion): 174 (55, [M⁺]), 159 (50), 155 (15), 105 (100), 77 (15).



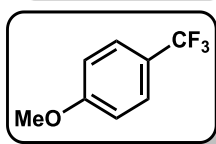
1-Izopropil-2-(trifluorometil)benzol²⁷¹ (298c) MS (EI, 70 eV): m/z (% relatív intenzitás, ion): 188 (40, [M⁺]), 173 (80), 153 (65), 133 (100), 127 (15), 77 (10).



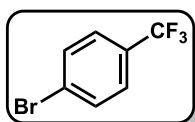
4-Metil-N-(4-(trifluorometil)fenil)benzolszulfonamid²⁷² (298e) MS (EI, 70 eV): m/z (% relatív intenzitás, ion): 315 (10, [M⁺]), 155 (40), 91 (100), 65 (25)



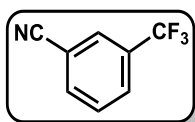
1-Nitro-4-(trifluorometil)benzol²⁷³ (298h) MS (EI, 70 eV): m/z (% relatív intenzitás, ion): 191 (40, [M⁺]), 172 (10), 145 (100), 125 (20), 95 (20), 75 (20).



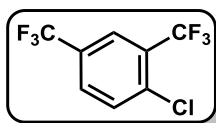
1-Metoxi-4-(trifluorometil)benzol²⁷⁴ (298i) MS (EI, 70 eV): m/z (% relatív intenzitás, ion): 176 (100, [M⁺]), 157 (45), 145 (45), 133 (50), 127 (20), 113 (30), 107 (10), 96 (20), 76 (10).



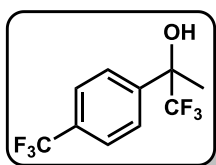
1-Bróm-4-(trifluorometil)benzol²⁷⁵ (298j) MS (EI, 70 eV): m/z (% relatív intenzitás, ion): 226 (70), 224 (70, [M⁺]), 207 (20), 205 (20), 176 (10), 174(10), 145 (100), 125 (20), 95 (20), 75 (30).



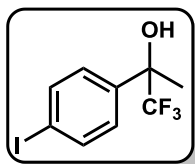
3-(Trifluorometil)benzonitril²⁷⁶ (298k) MS (EI, 70 eV): m/z (% relatív intenzitás, ion): 171 (100, [M⁺]), 152 (60), 145 (5), 121 (55), 102 (15), 75 (20), 69 (10).



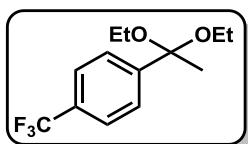
1-Klór-2,4-bisz(trifluorometil)benzol²⁷⁷ (298l) MS (EI, 70 eV): m/z (% relatív intenzitás, ion): 248 (100, [M⁺]), 229 (60), 213 (30), 198 (30), 194 (15), 179 (30), 163 (25), 143 (20), 125 (15), 75 (20), 69 (20).



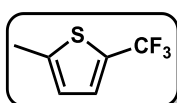
1,1,1-Trifluor-2-(4-(trifluorometil)fenil)propan-2-ol²⁷⁸ (298m) MS (EI, 70 eV): m/z (% relatív intenzitás, ion): 258 (1, $[M^+]$), 239 (10), 189 (100), 173 (30), 145 (35), 127 (10), 69 (15).



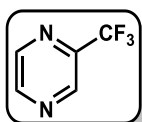
1,1,1-Trifluor-2-(4jódfenil)propan-2-ol¹⁵ (298n) MS (EI, 70 eV): m/z (% relatív intenzitás, ion): 316 (40, $[M^+]$), 247 (100), 231 (15), 203 (10), 150 (10), 127 (15), 120 (15), 105 (30), 91 (15), 77 (77), 65 (25).



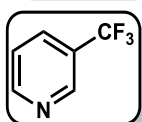
1-(1,1-Dietoxietil)-4-(trifluorometil)benzol (298o) MS (EI, 70 eV): m/z (% relatív intenzitás, ion): 262 (0, $[M^+]$), 247 (10), 217 (95), 189 (100), 173 (40), 145 (40), 127 (20), 117 (15), 95 (10).



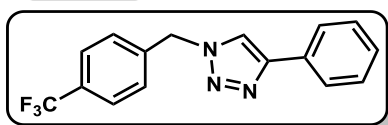
2-Metil-5-(trifluorometil)tiofén¹⁵ (298s) MS (EI, 70 eV): m/z (% relatív intenzitás, ion): 166 (80, $[M^+]$), 147 (25), 115 (20), 97 (100), 69 (25).



2-(Trifluorometil)pirazin²⁷⁹ (298v) MS (EI, 70 eV): m/z (% relatív intenzitás, ion): 148 (100, $[M^+]$), 129 (20), 121 (25), 94 (15), 79 (15), 75 (25), 69 (15), 52 (50).



3-(Trifluorometil)piridin²⁸⁰ (298w) MS (EI, 70 eV): m/z (% relatív intenzitás, ion): 147 (80, $[M^+]$), 127 (60), 120 (20), 97 (25), 78 (80), 75 (55), 69 (50), 51 (100).



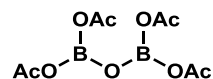
4-Fenil-1-(4-(trifluorometil)benzil)-1H-1,2,3-triazol²⁸¹ (298x) MS (EI, 70 eV): m/z (% relatív intenzitás, ion): 303 (5, $[M^+]$), 274 (10), 159 (45), 116 (100), 109 (20), 89 (25).

6.1.2. Trifluorometil-trialkil borátsók előállítása

A trifluorometil-trialkil borátok előállításához némely trialkilborátot is elő kellett állítani, melyeket bór-trioxidból közvetlenül vagy bórsavból kiindulva tetraacetil-diborát előállításán keresztül valósítottunk meg.

6.1.2.1. Trialkil borátok előállítása

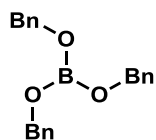
6.1.2.1.1. Tetraacetil diborát előállítása



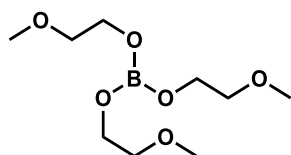
Tetraacetil-diborát (98)⁵⁴ 100 ml-es gömblombikba bemérjük a bórsavat (9,275 g; 150 mmol) és keverőbabával ellátva ecetsavanhidriddel (42,5 ml; 46,238 g; 450 mmol) szuszpendáljuk. Gyorsan kevertetve 1 órán át 60°C-os vízfürdön refluxoltatjuk az elegyet,

majd 5°C-ra hűtjük és a kivált kristályokat nitrogén gáz alatt szűrjük, 2×40 ml éterrel mossuk, bákumban szárítjuk. Fehér kristályos anyag (14,69 g, kitermelés: 71,5%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.21 (s, 12H) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 176.62, 22.37 ppm.

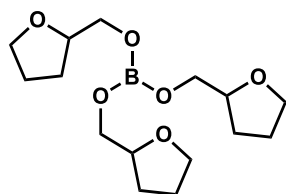
6.1.2.1.2. *Trialkil borátok előállítása tetraacetil diborátból kiindulva*



Tribenzil-borát (99a)⁵⁴ 25 ml-es egynyakú gömblombikba bemérjük a tetraacetil-diborátot (3,668 g; 13,4 mmol) és a benzilalkoholt (10,9 ml; 11,355 g; 105 mmol, 3,9 ekv.), a lombikot visszafolyós hűtővel látjuk el és olajfürdőn 150 °C-on 30 percig refluxoltatjuk, majd kugelrohr segítségével desztilláljuk 3 × 10⁻³ mbar-on, a főpárlatot 163 °C-nál szedjük. A termék szintelen folyadék (7,38 g, 22,22 mmol, kitermelés: 83%) ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.47 (dd, *J* = 25.2, 4.4 Hz, 15H), 5.18 (s, 6H) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 140,03; 128,39; 127,30; 126,81; 65,57 ppm. ¹¹B NMR (128 MHz, CDCl₃) δ 18,84 ppm.



tris(2-Metoxietil)borát (99b)⁵⁴ 25 ml-es egynyakú gömblombikba bemérjük a tetraacetil-diborátot (2,793 g; 10,2 mmol) és a 2-metoxietanolt (6,31 ml; 6,087 g; 80 mmol, 3,9 ekv.), a lombikot visszafolyós hűtővel látjuk el és olajfürdőn 150 °C-on 30 percig refluxoltatjuk, majd kugelrohr segítségével desztilláljuk 5 × 10⁻³ mbar-on, a főpárlatot 102 °C-nál szedjük. A termék szintelen folyadék (2,63 g, 11,14 mmol, kitermelés: 55%) ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3,86 (s; 6H); 3,47 – 3,35 (m; 6H); 3,29 (s; 9H) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 72,99; 62,60; 58,75 ppm. ¹¹B NMR (128 MHz, CDCl₃) δ 18,05 ppm.

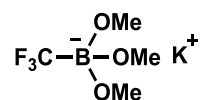


tris(Tetrahidro-furfuril)borát (99c)⁵⁴ 25 ml-es egynyakú gömblombikba bemérjük a tetraacetil-diborátot (2,793 g; 10,2 mmol) és a tetrahidro-furfurilalkoholt (7,8 ml; 8,170 g; 80 mmol, 3,9 ekv.), a lombikot visszafolyós hűtővel látjuk el és olajfürdőn 150 °C-on 30 percig refluxoltatjuk, majd kugelrohr segítségével desztilláljuk 3 × 10⁻³ mbar-on, a főpárlatot 163 °C-nál szedjük. A termék szintelen folyadék (7,13 g, 13,15 mmol, kitermelés: 64%) ¹H NMR

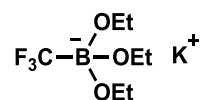
(400 MHz, CDCl₃) δ 3,81 – 3,57 (m; 15H); 1,79 (ddq; *J* = 21,2; 13,7; 6,8 Hz; 12H) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 78,49; 68,27; 65,81; 27,62; 25,73 ppm. ¹¹B NMR (128 MHz, CDCl₃) δ 18,08 ppm.

6.1.2.2. Trifluorometil-trialkilborát káliumsók szintézise

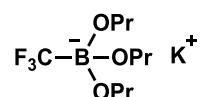
Előzetesen 120 °C-on tárolt és vízmentesített 25 ml-es egynyakú gömblombikba bemérjük szintén 120 °C-os szárítószekrényben szárított kálium-fluoridot (295 mg; 5 mmol), majd a lombikot keverőbabával és szeptummal ellátva, vákuumline segítségével hőlégfűvós melegítés közben a lombik gázterét háromszor evakuáljuk és száraz argonnal átöblítjük, ezután argon áramban hagyjuk a lombikot szobahőmérsékletre visszahűni. A szeptumon keresztül 10 ml absz. tetrahidrofuránnal szuszpendáljuk a lombik tartalmát és kevertetés közben fecskendővel beadagoljuk a trialkil-borátot (6,1 mmol, 1,22 ekv.) és utána a TMSCF₃ (Rupert-) reagenst (850 µl; 5,35 mmol; 1,07 ekv.) és az elegyet addig kevertetjük szobahőn amíg színtelen, homogén oldatot nem kapunk (2-4 nap). Ezután az elegyet a felére bepároljuk és 7,5 ml pentánnal eldörzsöljük, a kivált fehér kristályokat üvegszűrőn szűrjük, 2 × 5 ml pentánnal mossuk, vákuumban szárítjuk.



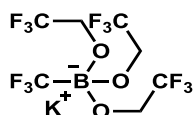
kálium(trifluorometil)trimetoxiborát (100b)⁵⁴ Fehér kristályos anyag (898 mg; 4,24 mmol, kitermelés: 83%) Op.: 110 °C, 120 °C (bomlik) (lit.) 116-118 °C. ¹H NMR (250 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3,00 (s, 9H) ppm. ¹³C NMR (250 MHz, DMSO-*d*₆): δ 67,05; 48,12; 25,16 ppm. ¹⁹F NMR (250 MHz, DMSO-*d*₆): δ -65,62 (dd, *J* = 49,8; 24,7 Hz) ppm. ¹¹B NMR (128 MHz, D₂O) δ -1,16 (q; *J* = 29,7 Hz) ppm.



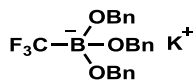
kálium(trifluorometil)trietoxiborát (100c)^{53a} Fehér kristályos anyag (473 mg; 1,86 mmol, kitermelés: 37%)



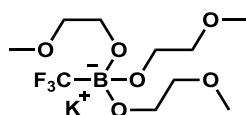
kálium(trifluorometil)tripropoxiborát (100g) Fehér kristályos anyag (808 mg; 1,86 mmol, kitermelés: 54%) ¹H NMR (250 MHz, D₂O) δ 3,49 (t; *J* = 6,6 Hz; 6H); 1,48 (h; *J* = 7,1 Hz; 6H); 0,83 (t; *J* = 7,5 Hz; 9H) ppm. ¹³C NMR (63 MHz, D₂O) δ 63,84; 24,89; 9,88 ppm.



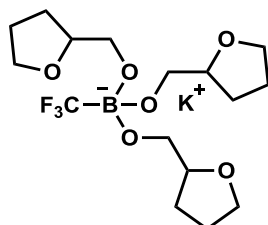
kálium(trifluorometil)tris(trimethylfluoroborate)borát (100h) Fehér kristályos anyag (251,5 mg; 0,60 mmol, kitermelés: 45%)



kálium(trifluorometil)tribenziloxiborate (100d)⁵⁴ Fehér kristályos anyag (876 mg; 1,99 mmol, kitermelés: 40%) Op.: 156 °C, (lit.) 170-176 °C (bomlik). ¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 7,51 – 7,38 (m; 15H); 4,66 (s; 6H) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, D₂O) δ 140,22; 128,76; 127,85; 127,49; 63,91 ppm. ¹⁹F NMR (376 MHz, D₂O) δ -74,65 (dd; *J* = 59,0; 29,1 Hz) ppm. ¹¹B NMR (128 MHz, D₂O) δ -1,10 (q; *J* = 29,6 Hz) ppm.



kálium(trifluorometil)tris(2-metoxi-etil)borát (100e)⁵⁴ Fehér kristályos anyag (1,378 g; 4,0 mmol, kitermelés: 80%) Op.: 113-119 °C, (lit.) 106-108 °C. ¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 3,81 – 3,70 (m; 6H); 3,65 – 3,56 (m; 6H); 3,42 (s; 9H) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, D₂O) δ 73,10; 60,17; 57,96 ppm. ¹⁹F NMR (376 MHz, D₂O) δ -74,67 (dd; *J* = 59,0; 29,1 Hz) ppm. ¹¹B NMR (128 MHz, D₂O) δ -1,11 (q; *J* = 29,6 Hz) ppm.



kálium(trifluorometil)tris(tetrahidrofurfurilmetoxi)borát (100f)⁵⁴ Fehér kristályos anyag (660 mg; 1,56 mmol, kitermelés: 31%) Op.: 143-146 °C, (lit.) 142-143 °C. ¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 4,06 (dt; *J* = 10,7; 5,2 Hz; 3H); 3,85 (dq; *J* = 22,0; 7,6 Hz; 6H); 3,67 (dd; *J* = 11,9; 3,2 Hz; 3H); 3,56 (dd; *J* = 11,9; 6,4 Hz; 3H); 1,99 (dq; *J* = 32,5; 7,0 Hz; 9H); 1,65 (dq; *J* = 15,0; 7,6 Hz; 3H) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, D₂O) δ 79,47; 68,06; 63,58; 26,82; 25,16 ppm. ¹⁹F NMR (376 MHz, D₂O) δ -74,67 (dd; *J* = 59,0; 29,2 Hz) ppm. ¹¹B NMR (128 MHz, D₂O) δ -1,11 (q; *J* = 29,6 Hz) ppm.

6.1.2.3. A trifluormetil-trialkil-borátsók stabilitásának vizsgálata

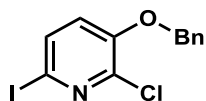
Kihevített 10 ml-es csiszolatos kémcsövekbe, bemérjük a réz(I)-jodidot (13,3 mg; 0,07 mmol), az 1,10-fenantrolint (12,6 mg; 0,07 mmol) és a $\text{CF}_3\text{B}(\text{OMe})_3\text{K}$ sót (222 mg, 1,05 mmol 3 ekv.). Majd mágneses keverőbabával és szeptummal ellátva, a kémcsövek gázterét inertizáljuk (vacuum-argon átöblítés háromszor). A szilárd anyagokat vízmentes DMSO-val (1,0 ml) szuszpendáljuk és fecskendővel az 1-jódnaftalint (88,9 mg; 51 μl ; 0,35 mmol; 1 ekv.) az elegyekhez adjuk. A narancsbarnává vált elegyeket 4 órán át 60 °C-os fűtőblokkban kevertetjük és a reakcióelegyből az összemérést követően és 2 ill. 4 óra után dietil-éterbe mintát veszünk és GC-MS segítségével mérjük a keletkezett termékek mennyiségét. A reakciót frissen készített, majd különböző körülmények között tárolt borátsókkal is elvégeztük 6, 20 és 27 nap elteltével.

6.1.3. Kiindulási jódvegyületek előállítása

A legtöbb jód funkciós csoportot tartalmazó kiindulási anyag a kereskedelemről beszerezhető volt, de a hidroxil és amin funkciós csoportokat is tartalmazó molekulákat védőcsoportokkal kell ellátni, melyek irodalmi példák alapján könnyen megvalósíthatóak voltak.

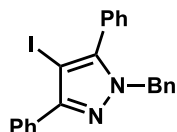
6.1.3.1. Aril-jodidok benzilezése

Egy 50 ml-es egynyakú lombikba bemérjük az aril-jodidot (1 ekv.) és mágneses keverőbabával ellátva DMSO-ban oldjuk, hogy 0,1 M oldatot kapjunk. Majd kálium-hidroxidot (4,6 equiv) adunk a szobahőn kevertetett oldatba és további 30 percig kevertetjük, ezalatt az elegy színe a sárgától a barnáig változik. A kevertetési idő elteltével az elegyhez adjuk a benzilbromidot (1,2 ekv.) és további két órán át kevertetjük szobahőn, ezután vizet adunk a reakcióelegyhez, majd éterrel extraháljuk, a szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, vákuumbepároljuk. A kapott terméket hexán-EtOAc eleggyel flashkromatográfiával tisztítjuk.

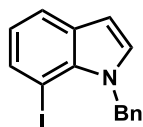


3-(Benziloxi)-2-klór-6-jódpiridin (299g) Sárga olaj (686 mg; 1,98 mmol; kitermelés: 99%). R_f : 0,49 (hexán:EtOAc 4:1) Op.: 85-86 °C. ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7,80 (d; $J = 8,4$ Hz; 1H); 7,47–7,39 (m; 5H); 7,37–7,33 (m; 1H); 5,26 (s; 2H) ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 150,74; 138,94; 135,64; 134,56; 128,62; 128,28; 127,71; 124,61; 103,05; 70,48 ppm. IR (ATR) ν_{max} 3053, 1423, 1353, 1277, 1073, 997, 823, 717, 690, 462 cm^{-1} . MS (EI, 70

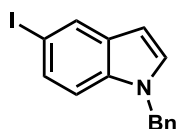
eV): m/z (% relatív intenzitás, ion): 436 (26, $[M^+]$), 359 (12), 307 (9), 189 (76), 91 (100) 65 (21). HRMS számolt $C_{12}H_{10}ClINO$ $[M+H]^+$ 345,9496 mért 345,953.



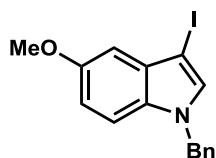
1-Benzil-4-jód-3,5-difenilpirazol (299k) Fehér kristályos anyag (335 mg; 0.77 mmol, kitermelés: 77%). R_f : 0,56 (hexán:EtOAc 4:1) Op.: 121-122 °C. 1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7,85–7,81 (m; 2H); 7,57–7,45 (m; 5H); 7,44–7,37 (m; 3H); 7,29–7,21 (m; 3H); 7,01–6,95 (m; 2H); 5,32 (s; 2H) ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 150,61; 146,54; 136,95; 132,90; 130,16; 129,57; 129,47; 128,80; 128,55; 128,34; 128,16; 127,86; 127,56; 126,92; 62,10; 53,79 ppm. IR (ATR) ν_{max} 2930, 1451, 1304, 765, 729, 695 cm^{-1} . MS (EI, 70 eV): m/z (% relatív intenzitás, ion): 436 (39, $[M^+]$), 359 (14), 307 (8), 189 (85), 91 (100), 65 (17). HRMS számolt $C_{22}H_{17}IN_2$ $[M+H]^+$ 437,0515 mért 437,0511.



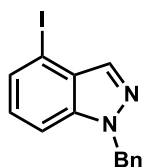
1-benzil-7-jód-1H-indol²⁸² (299r) Sárga kristályos anyag (415 mg; 1,25 mmol; kitermelés: 62%). R_f : 0,55 (hexán:EtOAc 10:1) Op.: 30 °C. 1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ 7,73–7,65 (m; 2H); 7,21–7,18 (m; 3H); 7,03 (d; 1H; $J = 3,3$ Hz); 6,88 (d; 2H; $J = 7,27$ Hz) 6,74 (t; 1H; $J = 15,2$ Hz); 6,44 (d; 1H $J = 3,0$ Hz); 5,79 (s; 2H) ppm. ^{13}C NMR (63 MHz, $CDCl_3$) δ 139,09; 135,06; 134,69; 131,64; 131,34; 128,76; 127,38; 126,26; 121,49; 121,47; 102,21; 73,20; 50,59 ppm. IR (ATR) ν_{max} 1437, 1410, 1387, 1307, 1175, 1095, 1036, 1024, 801, 778, 715, 690, 450 cm^{-1} . MS (EI, 70 eV): m/z (% relatív intenzitás, ion): 333 (30, $[M^+]$), 204 (30), 115 (10), 91 (100).



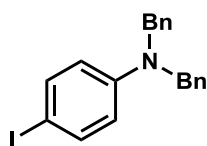
1-benzil-5-jód-1H-indol (299s) Sárga kristályos anyag (935 mg; 2,8 mmol; kitermelés: 70%). R_f : 0,52 (hexán:EtOAc 10:1) Op.: 110-112 °C. 1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ 7,88 (s; 1H); 7,28–6,92 (m; 8H); 6,36 (d; 2H; $J = 2,84$ Hz); 5,17 (s; 2H) ppm. ^{13}C NMR (63 MHz, $CDCl_3$) δ 137,11; 135,47; 131,38; 130,06; 129,86; 129,20; 128,93; 128,65; 127,87; 127,08; 126,77; 111,84; 101,12; 83,22; 50,32 ppm. IR (ATR) ν_{max} 2920, 1451, 1435, 1181, 869, 791, 750, 725, 695, 575 cm^{-1} . MS (EI, 70 eV): m/z (% relatív intenzitás, ion): 275 (20, $[M^+]$), 91 (100).



1-Benzil-3-jód-5-metoxi-1H-indol (299t) Fehér szilárd anyag (352 mg; 0,97 mmol; kitermelés: 75%). R_f : 0,61 (hexán:EtOAc 4:1) Op. 98-99 °C (elbomlott) ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7,69 (s; 1H); 7,40 (d; J = 8,9 Hz; 1H); 7,33 – 7,28 (m; 2H); 7,26 – 7,17 (m; 3H); 6,81 (dd; J = 8,9; 2,4 Hz; 1H); 6,71 (d; J = 2,4 Hz; 1H); 5,39 (s; 2H); 3,78 (s; 3H) ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 154,9; 138,4; 133,7; 131,4; 131,0; 129,1; 127,9; 127,6; 113,2; 112,2; 102,1; 55,8; 55,5; 49,9 ppm. IR (ATR) ν_{max} 1617, 1487, 1443, 1357, 1288, 1219, 1175, 1028, 847, 823, 789, 743, 706, 622 cm^{-1} . MS (EI, 70 eV): m/z (% relatív intenzitás, ion): 363 (45, $[\text{M}^+]$), 272 (7), 236 (10), 193 (8), 91 (100), 65 (8). Az alkalmazott módszerrel nem sikerült HRMS-t mérni az anyagból.

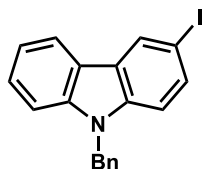


1-Benzil-4-jód-1H-indazol (297v) Sárga olaj (339 mg; 1,02 mmol; kitermelés: 51%). R_f : 0,59 (hexán:EtOAc 4:1), Op.: 57-58 °C, ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7,91 (d; J = 0,9 Hz; 1H); 7,77 (d; J = 8,5 Hz; 1H); 7,56 (dd; J = 7,2; 0,5 Hz; 1H); 7,32-7,28 (m; 2H); 7,27-7,24 (m; 1H); 7,22-7,20(m; 1H); 7,17 (dd; J = 8,4; 7,2 Hz; 1H); 5,66 (s; 2H) ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 138,95; 137,19; 135,53; 129,87; 128,59; 128,02; 127,75; 127,63; 127,38; 110,06; 86,64; 52,27 ppm. IR (ATR) ν_{max} 3030, 2931, 1372, 1258, 1160, 934, 777, 720, 694, 601 cm^{-1} . MS (EI, 70 eV): m/z (% relatív intenzitás, ion): 334 (100, $[\text{M}^+]$), 257 (13), 207 (24), 178 (12), 91 (100), 65 (21). HRMS számolt $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{IN}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 335,0045 mért 335,0040.



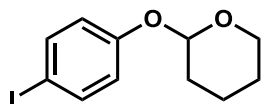
N,N-dibenzil-4-jódanilin²⁸³ (299b) Egy 50 ml-es egynyakú gömblombikba bemérjük a 4-jódanilint (1,065 g; 5 mmol), a nátrium-hidrogénkarbonátot (0,924 g; 11 mmol) és a nátrium-dodecilszulfátot (20 mg), majd mágneses keverőbát és 20 ml vizet adva az elegyhez, 5 percig 80 °C-os olajfürdön kevertetjük a visszafolyós hűtővel ellátott lombikot. Ezután a reakcióelegyhez adjuk a benzil-bromidot (1,3 ml; 1,881 g; 11 mmol) és tovább kevertetjük egyórán át 80 °C-on. Majd lehűtjük az elegyet jeges vízzel és a kivált terméket szűrjük,

levegőn szárítjuk és etanolból átkristályosítjuk. Sárgásfehér szilárd anyag (0,657 g; 1,65 mmol; kitermelés: 33%) Op.: 118-119 °C, (Lit.: 122 °C). ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ 7,45-7,24 (m; 12H); 6,55 (d; 2H; $J = 8,1$ Hz); 4,67 (s; 4H) ppm. ^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3) δ 148,75; 138,04; 137,86; 128,86; 127,20; 126,62; 114,92; 77,75; 54,40 ppm. IR (ATR) ν_{max} 2973, 1588, 1493, 1392, 1363, 1354, 1238, 1047, 950, 801, 728, 693, 502, 457 cm^{-1} . MS (EI, 70 eV): m/z (% relatív intenzitás, ion): 399 (20, $[\text{M}^+]$), 322 (5), 307 (5), 272 (5), 230 (5), 203 (5), 180 (10), 91 (100).



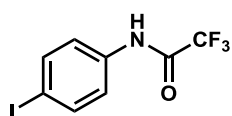
9-benzil-3-jód-9H-karbazol^{284,285} (**299x**) Egy 4 ml-es csavaros kupakos kis üvegbe bemérjük a 3-jód-karbazolt (498,3 mg; 1,7 mmol) és a vízmentes céziumkarbonátot (664,7 mg; 2,04 mmol) és mágneses keverőbabával ellátva 2 ml vízmentes dimetil-formamidban szuszpendáljuk, majd mágneses kevertetés közben az elegyhez adjuk a benzil-bromidot (222 μl ; 1,87 mmol). 8 órán át kevertetjük szobahőn az elegyet, majd a szervesetlen sók kiszűrése után az oldatot szárazra pároljuk. A szilárd maradékot diklórmetánban oldjuk és kétszer megmossuk egy térfogat vízzel, a szerves fázist magnéziumsulfáton szárítjuk, szűrjük, vákuumbepároljuk. Sárgásfehér szilárd anyag (527,3 mg; 1,38 mmol; kitermelés: 81%) Op.: 109-110 °C, (Lit.: 107-109 °C). ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ 8,46 (s; 1H); 8,08 (d; 1H $J = 7,90$ Hz); 7,67 (d; 1H $J = 9,79$ Hz) 7,48-7,12 (m; 9H); 5,46 (s; 2H) ppm. ^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): δ 141,1; 140,2; 137,1; 134,4; 129,6; 129,3; 128,0; 127,0; 126,7; 126,0; 122,2; 121,0; 120,2; 111,4; 109,5; 82,2; 47,0 ppm. IR (ATR) ν_{max} 2921, 1451, 1438, 1332, 1313, 1272, 1253 1200, 1161, 1078, 790, 743, 718, 697, 638, 620, 605, 555, 547, 418 cm^{-1} . MS (EI, 70 eV): m/z (% relatív intenzitás, ion): 383 (30, $[\text{M}^+]$), 292 (2), 256 (2), 164 (10), 138 (5), 91 (100).

6.1.3.2. Aril-jodidok előállítása egyéb védőcsoportokkal

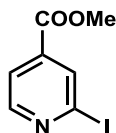


2-(4-jódfenoxi)tetrahidro-2H-pirán²⁸⁶ (**299a**) Egy 10 ml-es egynyakú gömblombikba bemérjük a 4-jódfenolt (500 mg; 2,27 mmol) és a piridínium- *p*-toluolszulfonátot (PPTS; 92 mg; 0,227 mmol), mágneses keverőbabával ellátva, szeptummal lezárjuk a lombikot és a gázterét argonra cseréljük. 0 °C-on diklórmetánban oldjuk és kevertetés közben fecskendővel

a dihidropiránt (621 μ l; 6,81 mmol) is a lombikba juttatjuk. Ezután 4 órán át kevertetjük szobahőn, majd a maradék reaktánsokat trietilaminnal elreagáltatjuk és az oldószert rotációs vákuumbepárlón eltávolítjuk. A maradékot hexánból átkristályosítjuk. Fehér por (463 mg; 1,5 mmol; kitermelés: 67%) ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ 7,47(d; 2H; J = 9,00 Hz); 6,75 (d; 2H; J = 9,00 Hz); 5,30 (t; 1H; J = 3,00 Hz); 3,82-3,73(m; 1H); 3,55-3,47 (m; 1H); 1,97-1,46 (m; 6H) ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 156,88; 138,15; 118,87; 96,32; 84,01; 61,98; 30,23; 25,13; 18,64 ppm. IR (ATR) ν_{max} 2942, 2870, 1584, 1482, 1437, 1348, 1285, 1232, 1200, 1184, 1119, 1112, 1035, 1018, 1001, 949, 915, 887, 872, 820, 808, 797, 642, 503, 446 cm^{-1} . MS (EI, 70 eV): m/z (% relatív intenzitás, ion): 304 (5, $[\text{M}^+]$), 220 (50), 93 (20), 85 (100), 76 (5).

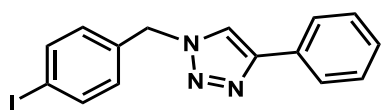


2,2,2-trifluor-N-(4-jódfenil)acetamid²⁸⁷ (**299c**) Egy 10 ml-es egynyakú gömblombikba bemérjük a 4-jódanilint (1,095 g; 5 mmol) és mágneses keverőbabával ellátva 5 ml tetrahidrofuranban oldjuk. Az oldatot 0 °C-ra hűtjük és kevertetés közben kis részletekben, fecskendővel hozzáadjuk a trifluorecetsav anhidridet (1,39 ml; 2,1 g; 10 mmol) 15 perc alatt, úgy, hogy az oldat hőmérséklete 0-2 °C között maradjon. Ezután 40 percig kevertetjük szobahőn, majd szárazra pároljuk az elegyet, a kivált kristályokat 10 percig 12 ml vízzel kevertetjük, szűrjük és 50 °C-on vákuumban szárítjuk. Szürkésfehér szilárd anyag (1,45 mg; 4,6 mmol; kitermelés: 92%) Op.: 140-141 °C (Lit.: 142 °C). ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ 8,09 (s; 2H); 7,71 (d; 1H; J = 8,1 Hz); 7,34 (d; 2H; J = 7,9 Hz) ppm. ^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3) δ 155,05 (q; J = 38,4 Hz); 138,51; 134,95; 122,44; 115,73 (d; J = 288,5 Hz); 90,49 ppm. IR (ATR) ν_{max} 3303, 1697, 1591, 1528, 1485, 1338, 1270, 1238, 1170, 1145, 1062, 1007, 911, 817, 735, 688, 565, 498 cm^{-1} . MS (EI, 70 eV): m/z (% relatív intenzitás, ion): 315 (100, $[\text{M}^+]$), 246 (20), 218 (50), 203 (15) 191 (10), 168 (10), 140 (10), 127 (20), 119 (10), 102 (15), 91 (60), 69 (40).



Metil-2-jódizonikotinát (**299f**) Egy 10 ml-es egynyakú gömblombikba bemérjük a 2-jódnikotinsavat (2 mmol; 1 equiv) és keverőbabával ellátva 4 ml metanolban oldjuk és 50 μ l cc. H_2SO_4 -et adunk az oldathoz, kevertetés közben, majd olajfürdőn egy éjszakán át (16 h)

refluxoltatjuk. Ezután a reakcióelegyet 30 ml etilacetáttal választótölcsérbe mossuk át, majd 15 ml telített NaHCO₃- és telített NaCl oldattal extraháljuk, a szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, vákuumbepároljuk. A kapott nyerterméket hexán-etilacetát 4:1 eleggyel flashkromatográfiával tisztítjuk. Sárga olaj (465 mg; 1,77 mmol; kitermelés: 88%). R_f: 0,50 (hexán:EtOAc 4:1), Op.: 46-48 °C. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8,58 (dd; *J* = 5,0; 0,7 Hz; 1H); 8,17 (dd; *J* = 1,5; 0,8 Hz; 1H); 7,84 (dd; *J* = 5,0; 1,5 Hz; 1H); 3,89 (s; 3H) ppm. ¹³C NMR (126 MHz, DMSO) δ 164,19; 152,73; 138,93; 133,63; 122,61; 119,70; 53,51 ppm. IR (ATR) ν_{max} 2953, 1727, 1541, 1434, 1352, 1288, 1258, 1131, 960, 757, 754 cm⁻¹. MS (EI, 70 eV): *m/z* (% relatív intenzitás, ion): 263 (100, [M⁺]), 232 (26), 204 (28), 177 (25), 136 (62), 127 (28), 108 (12). HRMS számolt C₇H₇INO₂ [M+H]⁺ 263,9521 mért 263,9516.

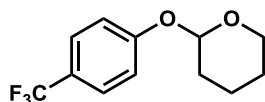


1-(4-jódbenzil)-4-fenil-1H-1,2,3-triazol²⁸⁸ (297x) Egy 4 ml-es csavaros kupakos kis üvegbe bemérjük a 4-jód-benzilazidot (129,5 mg; 0,5 mmol), a fenilacetilént (55 µl; 0,5 mmol) és keverőbabával ellátva 300 µl diklórmétánban oldjuk. Kevertetés közben 50 µl katalizátor oldatot adunk az elegyhez, melyet előzőleg 10 ml-es mérőlombikban C₃H₇COOCu(PPh₃)₂ komplexből (33,8 mg; 0,05 mmol) és diklórmétánnal készítettünk. Szobahőn 3 órán át kevertetjük a reakcióelegyet, majd az oldószert bepároljuk és a kapott nyerterméket toluolból átkristályosítjuk. Fehér kristályos anyag (153 mg; 0,425 mmol; kitermelés: 85%) Op.: 154-156 °C. ¹H NMR (250 MHz, DMSO): δ 8,63 (s; 1H); 7,86 (d; 2 H; *J* = 7,5 Hz); 7,77 (d; 2 H; *J* = 8,25 Hz); 7,43 (t; 2 H; *J* = 7,25 Hz); 7,37 (d; 1 H; *J* = 7,25 Hz); 7,17 (d; 2 H; *J* = 8,25 Hz); 5,62 (s; 2H) ppm. ¹³C NMR (62,5 MHz, DMSO): δ 146,6; 137,5; 135,7; 130,5; 130,1; 128,8; 127,9; 125,1; 121,5; 94,4; 52,4 ppm. IR (ATR) ν_{max} 3082, 2922, 1483, 1442, 1404, 1221, 1077, 1049, 1007 cm⁻¹. MS (EI, 70 eV): *m/z* (% relatív intenzitás, ion): 361(8, [M⁺]), 332 (10), 230 (8), 217 (30), 206 (25), 116 (100), 89 (70). HRMS számolt C₁₅H₁₃IN₃ [M+H]⁺ 362,0149; mért 362,0144.

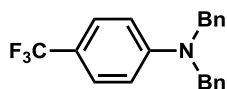
6.1.4. Trifluormetilezés preparatív méretben

Kihevített csiszolatos kémcsőbe bemérjük a réz(I)-jodidot (76 mg; 0,4 mmol; 0,2 equiv), az 1,10-fenantrolint (72 mg; 0,4 mmol; 0,2 equiv), a szintén kihevített kálium-fluoridot (348 mg; 6,0 mmol 3 equiv) és -ha szilárd- az ariljodidot (2,0 mmol; 1 equiv). Majd mágneses keverőbabával ellátva szeptummal lezárjuk a kémcsövet és háromszor vákuumozva és

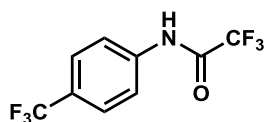
argonnal vagy nitrogénnel feltöltve inertizáljuk a kémcső belső terét. Ezután a szeptumon keresztül fecskendőből 4 ml száraz, oxigénmentesített DMSO-val szuszpendáljuk a szilárd anyagokat majd bemérjük az aril jodidot (2,0 mmol, ha folyadék) és a B(OMe)₃-ot (623 mg; 669 µl; 6,0 mmol; 3 equiv), végül a TMSCF₃-at (854 mg; 887 µl; 6,0 mmol; 3 equiv). A narancssárgás barnára vált oldatot 24 órán át 60 °C-os fűtőblokkban kevertetjük, majd szobahőre hűtjük és 10 ml éterrel választótölcsérbe visszük át. 25 ml 1M HCl oldattal mossuk, a vizes fázist 2 × 5 ml éterrel extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat 25 ml 25%-os ammonia oldattal mossuk és a vizes fázist ismét 2 × 5 ml éterrel extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat 15 ml cc. NaCl oldattal extraháljuk és a szerves fázist magnéziumsulfáton szárítjuk, szűrjük és az oldószert rotációs vákuumbepárlón eltávolítjuk. A kapott nyersterméket flash kromatográfiával tisztítjuk, ha az adott terméknel más eljárás nincs feltüntetve.



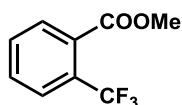
2-(4-(Trifluorometil)fenoxi)tetrahidro-2H-pirán (300a)²⁸⁹ Sárga olaj (329 mg; 1,34 mmol; kitermelés: 67%). R_f: 0,69 (hexán:EtOAc 20:1) Op.: 14 °C, ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ 7.53 (d, 2H, *J* = 8.53 Hz), 7.12 (d, 2H, *J* = 8.37 Hz), 5.48(s, 1H), 3.90-3.80 (m, 1H), 3.65-3.57 (m, 1H), 2.00-1.55 (m, 6H) ppm. ¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ 159.2 (q, *J*_{CF} = 1.38 Hz), 127.1 (q, *J*_{CF} = 3.68 Hz), 124.8 (q, *J*_{CF} = 271.17 Hz), 123.9 (q, *J*_{CF} = 32.63 Hz), 116.8, 96.6, 62.4, 30.5, 25.5, 18.9 ppm. ¹⁹F NMR (235 MHz, CDCl₃): δ -62.00 ppm. IR (ATR) ν_{max} 2947, 2876, 1615, 1517, 1321, 1244, 1159, 1105, 1064, 1036, 957, 836, 646, 600, 508 cm⁻¹. MS (EI, 70 eV): *m/z* (% relatív intenzitás, ion): 246 (1, [M⁺]), 162 (20), 143 (20), 112 (10), 85 (100).



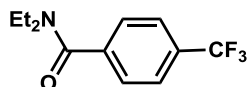
N,N-dibenzil-4-(trifluorometil)anilin (300b)²⁹⁰ Sárgásfehér kristályos anyag (231 mg, 0,68 mmol; kitermelés: 68%). R_f: 0,68 (hexán:EtOAc 10:1) Op. 98-101 °C, ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ 7,39-7,22 (m; 12H); 6,72 (d; 2H; *J* = 8,67 Hz); 4,69(s; 4H) ppm. ¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ 151,7; 137,9; 129,2; 127,6; 126,9 (q; *J*_{CF} = 3,68 Hz); 126,8; 111,9; 54,6 ppm. ¹⁹F NMR (235 MHz, CDCl₃): δ -61,40 ppm. IR (ATR) ν_{max} 2922, 2857, 1615, 1528, 1449, 1351, 1246, 1197, 1154, 1111, 1069, 961, 800, 723, 692 cm⁻¹. MS (EI, 70 eV): *m/z* (% relatív intenzitás, ion): 341 (20, [M⁺]), 322 (2), 250 (10), 172 (5), 145 (10), 91 (100).



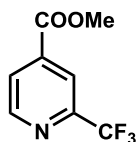
2,2,2-Trifluor-N-(4-(trifluormetil)fenil)acetamid (300c)²⁹¹ Sárgásfehér szilárd anyag (308 mg; 1,2 mmol; kitermelés: 60%). R_f : 0,66 (hexán:EtOAc 4:1) Op. 124-127 °C, ^1H NMR (250 MHz, DMSO- d_6): δ 11,6 (s; 1H); 7,84 (dd; 4H $J_1 = 30,56$; $J_2 = 8,77$ Hz) ppm. ^{13}C NMR (62.5 MHz, DMSO- d_6): δ 155,5; 140,4; 138,0; 136,6; 126,6; 122,6; 120,7; 118,1 ppm. ^{19}F NMR (235 MHz, CDCl_3): δ -62,66; -75,29 ppm. IR (ATR) ν_{max} 2424, 1702, 1321, 1266, 1204, 1152, 1109, 1064, 997, 834, 723 cm^{-1} . MS (EI, 70 eV): m/z (% relatív intenzitás, ion): 257 (70, $[\text{M}^+]$), 238 (20), 188 (80), 168 (20), 145 (100), 113 (20), 69 (40).



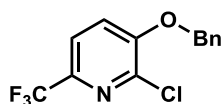
Metil 2-(trifluormetil)benzoát (300d)²⁹² Színtelen olaj (132,8 mg; 0,65 mmol; kitermelés: 33 %). R_f : 0,69 (hexán:EtOAc 10:1) ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ 7,68-7,60 (m; 2H); 7,49-7,45 (m; 2H) 3,82 (s; 3H) ppm. ^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): δ 167,1; 131,6 (q; $J_{\text{CF}} = 3,2\text{Hz}$); 131,1; 131,0 (q; $J_{\text{CF}} = 46,4$ Hz); 130,1; 128,7 (q; $J_{\text{CF}} = 97,0$ Hz); 126,5 (q; $J_{\text{CF}} = 16,1$ Hz); 123,7 (q; $J_{\text{CF}} = 820,0$ Hz); 52,6 ppm. ^{19}F NMR (235 MHz, CDCl_3): δ -61,19 ppm. IR (ATR) ν_{max} 2957, 1735, 1435, 1310, 1296, 1263, 1135, 1103, 1053, 1035, 958, 767, 719, 684, 646, 597 cm^{-1} . MS (EI, 70 eV): m/z (% relatív intenzitás, ion): 204 (20, $[\text{M}^+]$), 185 (10), 173 (100), 145 (70), 125 (10), 95 (10), 75 (10).



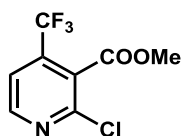
N,N-Dietil-4-(trifluorimetil)benzamid (300e)⁵⁴ Sárga olaj (198 mg; 0,81 mmol; kitermelés: 81%). R_f : 0,38 (hexán:EtOAc 2:1) ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ 7,57 (d; 2H $J = 8,06$ Hz); 7,39 (d; 2H $J = 8,06$ Hz) 3,45 (q; 2H $J = 6,63$ Hz); 3,11 (q; 2H $J = 6,63$ Hz) 1,15 (t; 3H $J = 6,32$ Hz); 1,00 (t; 3H $J = 6,32$ Hz) ppm. ^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): δ 170,1; 141,2; 131,3 (q; $J_{\text{CF}} = 32,63$ Hz); 127,0; 125,7 (q; $J_{\text{CF}} = 3,68$ Hz); 124,1 (q; $J_{\text{CF}} = 272,08$ Hz); 43,6; 39,7; 14,4; 13,1 ppm. ^{19}F NMR (235 MHz, CDCl_3): δ -63,30 ppm. MS (EI, 70 eV): m/z (% relatív intenzitás, ion): 244 (30, $[\text{M}^+]$), 226 (5), 173 (100), 145 (60), 125 (10), 95 (10). IR (ATR) ν_{max} 2976, 2937, 1629, 1429, 1321, 1286, 1164, 1122, 1095, 1062, 1017, 845, 610 cm^{-1} . MS (EI, 70 eV): m/z (%): 244 (25, $[\text{M}^+]$), 226 (5), 173 (100), 145 (60), 125 (5), 95 (5).



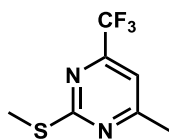
Metil 2-(trifluorometil)izonikotinát (300f) Sárga olaj (120 mg; 0,59 mmol; kitermelés: 59%). R_f : 0,51 (hexán:EtOAc 4:1) ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ 8,71 (d; 1H; $J = 5,06$ Hz); 8,05(s; 1H); 7,87 (dd; 1H; $J = 4,90$ Hz; $J = 0,95$ Hz); 3,82 (s; 3H) ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 163,9; 151,8; 147,4 (q; $J = 34,5$ Hz); 139,1; 126,4; 121,3 (q; $J = 274,1$ Hz); 119,3 (q; $J = 2,8$ Hz); 53,2 ppm. ^{19}F NMR (235 MHz, CDCl_3): δ -68,14 ppm. IR (ATR) ν_{max} 2960, 1734, 1441, 1330, 1256, 1130, 1082, 970, 764, 697 cm^{-1} . MS (EI, 70 eV): m/z (%): 205 (82, $[\text{M}^+]$), 186 (35), 174 (100), 146 (61), 136 (12), 69 (25). HRMS számolt $\text{C}_8\text{H}_7\text{F}_3\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 206,1419 mért 206,0424.



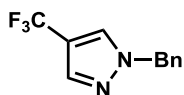
3-(Benziloxi)-2-klór-6-(trifluormetil)piridin (300g) Sárga szilárd anyag (266 mg, 0,93 mmol; kitermelés: 93%). R_f : 0,47 (hexán:EtOAc 4:1) Op.: 82-83 °C. ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 7,55 (d; 1H; $J = 8,4$ Hz); 7,44-7,39 (m; 5H); 7,30 (d; 1H; $J = 8,4$ Hz); 5,25 (s; 2H) ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 153,0; 139,9; 136,9 (q; $J = 35,6$ Hz); 135,3; 128,7; 128,4; 127,8; 122,5; 122,0 (q; $J = 2,5$ Hz); 121,1 (q; $J = 272,9$ Hz); 70,9 ppm. ^{19}F NMR (235 MHz, CDCl_3): δ -62,92 ppm. IR (ATR) ν_{max} 1569, 1342, 1254, 1180, 1110, 1086, 992, 837, 733, 690, 637 cm^{-1} . MS (EI, 70 eV): m/z (% relatív intenzitás, ion): 287 (3, $[\text{M}^+]$), 168 (7), 148 (10), 91 (100), 65 (21). HRMS számolt $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{ClF}_3\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 288,0403 mért 288,0398.



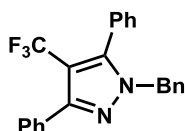
Metil-2-klór-4-(trifluormetil)nikotinát (300h) Halványsárgás olaj (170 mg; 0,71 mmol; kitermelés: 71%). R_f : 0,67 (hexán:EtOAc 4:1) ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ 8,64 (d; 1H; $J = 5,05$ Hz); 7,54 (d; 1H; $J = 5,21$ Hz); 4,00(s; 3H) ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 163,7; 152,8; 147,5; 136,2 (q; $J = 33,9$ Hz); 125,9 (q; $J = 2,4$ Hz); 121,55 (q; $J = 275,0$ Hz); 120,08 (q; $J = 3,9$ Hz); 53,94 ppm. ^{19}F NMR (235 MHz, CDCl_3): δ -62,84 ppm. IR (ATR) ν_{max} 2959, 1744, 1567, 1379, 1314, 1271, 1141, 1062, 835, 683 cm^{-1} . MS (EI, 70 eV): m/z (% relatív intenzitás, ion): 239 (23, $[\text{M}^+]$), 208 (100), 180 (31), 160 (6), 69 (13). HRMS számolt $\text{C}_8\text{H}_6\text{ClF}_3\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 240,0039 mért 240,0036.



4-Metil-2-(metiltio)-6-(trifluormetil)pirimidin (300i)²⁹³ Sárga olaj (131 mg; 0,63 mmol; kitermelés: 90%). R_f : 0,67 (hexán:EtOAc 4:1) ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.63 (s; 1H); 2.55 (s; 3H); 2.54 (s; 3H) ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 172,53; 171,35; 153,71 (q; J = 35,1 Hz); 120,52 (q; J = 275,2 Hz); 112,33 (q; J = 2,7 Hz); 24,02; 13,56 ppm. ^{19}F NMR (235 MHz, CDCl_3): δ = -70,86 ppm. IR (ATR) ν_{max} 2933, 1737, 1585, 1392, 1271, 1143, 1115, 848, 708, 550 cm^{-1} . MS (EI, 70 eV): m/z (% relatív intenzitás, ion): 208 (100, $[\text{M}^+]$), 189 (9), 162 (43), 147 (16), 93 (39), 69 (24). HRMS számolt $\text{C}_7\text{H}_8\text{F}_3\text{N}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 209,0360 mért 209,0351.

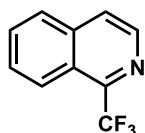


1-Benzil-4-(trifluormetil)-1H-pirazol (300j)²⁹⁴ A reakciót itt is az általános recept alapján végezzük, de nem dolgozzuk fel, mert ekkor a konverzió 24 óra után 87%. A kiindulási anyag és a termék kicsi polaritás különbsége miatt célszerű a maradék jódvegyület elreagáltatása. Erre a 2-metil-but-3-in-2-ollal végzett Sonogashira reakció a legalkalmasabb. Felnyitjuk a reakcióelegyet tartalmazó kémcsövet és belem mérünk 2-2 mg réz(I)-jodidot és $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}_2$ komplexet, 50 μl 2-metil-but-3-in-2-olt és 250 μl diizopropilamint, majd szeptummal lezárva a kémcsövet ismét inertizáljuk a gázterét és 16 órán keresztül 60 $^\circ\text{C}$ -os fűtőblokkban kevertetjük. Ezután a feldolgozást és a tisztítást az általános recept szerint végezzük. Sárga olaj (136 mg; 0,60 mmol; kitermelés: 60%). R_f : 0,54 (hexán:EtOAc 4:1) ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 7.66(s, 1H), 7.54(s, 1H), 7.31-7.29(m, 3H), 7.19-7.16(m, 2H), 5.23(s, 4H) ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 136.9 (q, J = 2.6 Hz), 136.6, 130.5 (q, J = 3.6 Hz), 128.7, 127.8, 123.0 (q, J = 265.5 Hz), 111.7 (q, J = 37.3 Hz), 55.2 ppm. ^{19}F NMR (235 MHz, CDCl_3): δ = -56.80 ppm. IR (ATR) ν_{max} 3035, 1574, 1400, 1231, 1192, 1110, 967, 738, 693, 681 cm^{-1} . MS (EI, 70 eV): m/z (% relatív intenzitás, ion): 226 (48, $[\text{M}^+]$), 225 (100), 207 (13), 149 (10), 91 (43). HRMS számolt $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{N}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 227,0796 mért 227,0786.

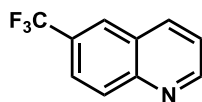


1-Benzil-3,5-difenil-4-(trifluormetil)-1H-pirazol (300k) A reakciót itt is az általános recept alapján végezzük, de nem dolgozzuk fel, mert ekkor a konverzió 24 óra után 35%. Ezért a

reakcióelegyet tartalmazó kémcsövet felnyitva újabb 3-3 ekvivalens kálium-fluoridot, $B(OMe)_3$ -ot és $TMSCF_3$ -at adunk a reakcióelegyhez, majd szeptummal lezárva és a kémcső légterét inertizálva további 16 órán át kevertetjük 60°C -on. Ezután a konverzió 55%-ra növekszik, majd a fenti műveletet még egyszer elvégezve 68%-os konverzió érhető el. Ezek után a feldolgozást az általános recept szerint végezzük, de a tisztítást preparatív HPLC-vel sikerül megoldani. Sárga szilárd anyag (92 mg; 0,24 mmol; kitermelés: 34%). R_f : 0,56 (hexán:EtOAc 4:1) Op.: $123-124^\circ\text{C}$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7,61 (d; $J = 6,9$ Hz; 2H); 7,57 – 7,41 (m; 8H); 7,29-7,25 (m; 3H); 7,03 – 6,95 (m; 2H); 5,23 (s; 3H) ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 149,3; 144,9; 136,7; 132,2; 130,5; 130,2; 129,3; 129,2; 129,1; 129,0; 128,8; 128,20; 128,17; 127,6; 122,98 (q; $J = 209,1$; 125,7 Hz); 107,78 (d; $J = 19,3$ Hz); 53,31 ppm. ^{19}F NMR (235 MHz, CDCl_3): δ -52.63 ppm. IR (ATR) ν_{max} 1496, 1466, 1338, 1228, 1174, 1147, 1121, 1100, 1075, 987, 782, 744, 723, 697 cm^{-1} . MS (EI, 70 eV): m/z (% relatív intenzitás, ion): 378 (47, $[M^+]$), 301 (25), 259 (8), 189 (15), 91 (100), 65 (11). HRMS számolt $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{ClNO}$ $[M+H]^+$ 379,1422 mért 379,1428.

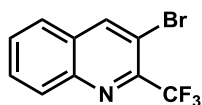


1-(Trifluorometil)izokinolin (300l)²⁹⁴ Halvány sárgás olaj (162 mg; 0,82 mmol; kitermelés: 82%). R_f : 0,54 (hexán:EtOAc 4:1) ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ 8,58 (d; 1H; $J = 5,7$ Hz); 8,29 (d; 1H; $J = 8,5$ Hz); 7,91 (d; 1H; $J = 7,6$ Hz); 7,82 (d; 1H; $J = 5,7$ Hz); 7,80-7,67 (m; 2H) ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 144,6 (q; $J = 32,5$ Hz); 140,8; 136,8; 131,4; 129,7; 128,0; 125,3; 123,7; 123,5 (q; $J = 2,9$ Hz); 122,2 (q; $J = 276,3$ Hz) ppm. ^{19}F NMR (235 MHz, CDCl_3): δ -63,45 ppm. IR (ATR) ν_{max} 3062, 1587, 1301, 1255, 1168, 1115, 986, 830, 747, 656 cm^{-1} . MS (EI, 70 eV): m/z (% relatív intenzitás, ion): 197 (100, $[M^+]$), 178 (8), 147 (8), 128 (90), 101 (23), 75 (11), 69 (10). HRMS számolt $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{ClNO}$ $[M+H]^+$ 198,0531 mért 198,0526.

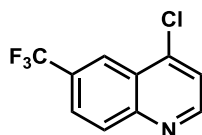


6-(Trifluorometil)kinolin (300m)²⁹⁵ Citromsárga szilárd anyag (252 mg; 0,64 mmol; kitermelés: 64%). R_f : 0,51 (hexán:EtOAc 2:1) Op. $37-39^\circ\text{C}$ (lit.): 39°C . ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ 9,02 (q; 1H; $J = 4,3$ Hz); 8,23 (q; 2H; $J = 13,7$ Hz); 8,13(s; 1H); 7,87 (d; 1H; $J = 9,0$ Hz); 7,47 (q; 1H; $J = 12,6$ Hz) ppm. ^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): δ 152,8; 149,5; 137,1; 131,1; 127,6; 126,1; 125,5; 125,4; 122,6; 122,1 ppm. ^{19}F NMR (235 MHz, CDCl_3): δ -

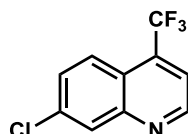
62,84 ppm. IR (ATR) ν_{\max} 2925, 1466, 1336, 1296, 1192, 1158, 1144, 1109, 1062, 900, 846, 798, 740 cm^{-1} . MS (EI, 70 eV): m/z (% relatív intenzitás, ion): 197 (100, $[\text{M}^+]$), 178 (20), 147 (35), 128 (20), 101 (10), 75 (15).



3-Bróm-2-(trifluorometil)kinolin (300n) Sárga szilárd anyag (90 mg; 0,32 mmol; kitermelés: 32%). R_f : 0,62 (hexán:EtOAc 4:1) Op.: 73-74 °C. ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9,12 (s; 1H); 8,18 (d; $J = 8,4$ Hz; 1H); 8,12 (d; $J = 8,1$ Hz; 1H); 7,99-7,96 (m; 1H); 7,90-7,83 (m; 1H) ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 144,40; 143,67 (q; $J = 33,4$ Hz); 143,59; 132,34; 130,80; 130,16; 129,80; 127,87; 120,84 (q; $J = 161,7$ Hz); 111,8 ppm. ^{19}F NMR (235 MHz, CDCl_3): δ -66,39 ppm. IR (ATR) ν_{\max} 1459, 1430, 1302, 1174, 1130, 1109, 965, 922, 786, 759, 744, 723, 633, 609, 567 cm^{-1} . MS (EI, 70 eV): m/z (% relatív intenzitás, ion): 277 (100, $[\text{M}+2]^+$), 275 (100, $[\text{M}^+]$), 206 (53), 196 (37), 176 (21), 146 (29), 127 (69), 101 (34), 75 (19). HRMS számolt $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{ClF}_3\text{N}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 275,9636 mért 275,9612.

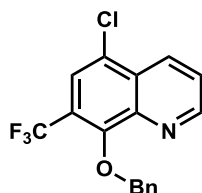


4-Klór-6-(trifluormetil)kinolin (300o)²⁹⁶ Sárga szilárd anyag (221 mg; 0,95 mmol; kitermelés: 95%). R_f : 0,34 (hexán:EtOAc 4:1) Op.: 21-22 °C. ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ 8,89 (d; 1H; $J = 4,7$ Hz); 8,54 (s; 1H); 8,24 (d; 1H; $J = 8,9$ Hz); 7,21-7,92 (dd; H; $J = 8,9$ Hz; $J = 1,9$ Hz); 7,59 (d; 2H; $J = 4,7$ Hz) ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 153,3; 149,5; 142,2; 131,57; 128,0 (q; $J = 32,3$ Hz); 126,12 (q; $J = 2,9$ Hz); 124,92; 123,8 (q; $J = 272,5$ Hz); 123,11; 121,72 (q; $J = 4,6$ Hz) ppm. ^{19}F NMR (235 MHz, CDCl_3): δ = -62,92 ppm. IR (ATR) ν_{\max} 3033, 1631, 1562, 1427, 1364, 1307, 1070, 848, 829, 678 cm^{-1} . MS (EI, 70 eV): m/z (% relatív intenzitás, ion): 231 (100, $[\text{M}^+]$), 212 (13), 196 (48), 181 (10), 169 (19), 99 (11), 69 (17). HRMS számolt $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{ClF}_3\text{N}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 232,0141 mért 232,0144.

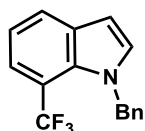


7-Klór-4-(trifluormetil)kinolin (300p)⁵¹ Narancssárgás szilárd anyag (343 mg; 74 mmol; kitermelés: 74%). R_f : 0,43 (hexán:EtOAc 10:1) Op.: 64-65 °C. ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ 9,04 (d; 1H; $J = 4,3$ Hz); 8,2 (d; 1H; $J = 2,1$ Hz); 8,06 (dd; 1H; $J_1 = 1,9$ Hz $J_2 = 9,2$ Hz); 7,68 (d; 1H; $J = 4,3$ Hz); 7,63 (dd; 1H; $J_1 = 2,1$ Hz $J_2 = 9,1$ Hz) ppm. ^{13}C NMR (62,5 MHz,

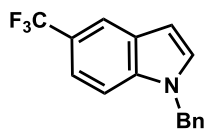
CDCl₃): δ 150,7; 149,3; 136,3; 134,4 (q; $J_{\text{CF}} = 95,5$ Hz); 129,4; 129,3; 125,3 (q; $J_{\text{CF}} = 6,9$ Hz); 121,1 (q; $J_{\text{CF}} = 20,1$ Hz); 118,0 (q; $J_{\text{CF}} = 16,1$ Hz) ppm. ¹⁹F NMR (235 MHz, CDCl₃): δ -61,91 ppm. IR (ATR) ν_{max} 2924, 1607, 1501, 1322, 1286, 1187, 1160, 1147, 1118, 1074, 978, 883, 822, 700 cm⁻¹. MS (EI, 70 eV): m/z (% relatív intenzitás, ion): 231 (100, [M⁺]), 196 (50), 176 (20), 126 (10), 99 (20).



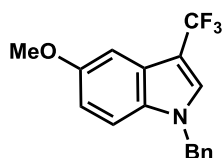
8-(Benziloxi)-5-klór-7-(trifluormetil)kinolin (300q) Halványsárgás szilárd anyag 270 mg (0,80 mmol; kitermelés: 80%). R_f : 0,66 (hexán:EtOAc 4:1) Op.: 49-50 °C. ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ 9,08 (dd; 1H; $J = 4,11$ $J = 1,58$ Hz); 8,61 (dd; 1H; $J = 8,60$ $J = 1,65$ Hz); 7,80 (s; 1H); 7,67-7,63 (m; 3H); 7,45-7,36 (m; 3H); 5,62 (s; 2H;) ppm. ¹³C NMR (126 MHz, DMSO) δ 153,4; 151,5; 142,5; 136,8; 133,2; 128,9; 128,4; 128,2; 128,1; 125,3; 124,9; 123,0 (q; $J = 273,5$ Hz); 122,4 (q; $J = 4,9$ Hz); 121,0 (q; $J = 30,5$ Hz); 77,2 ppm. ¹⁹F NMR (235 MHz, CDCl₃): δ -61,00 ppm. IR (ATR) ν_{max} 1596, 1497, 1449, 1356, 1323, 1272, 1215, 1130, 1081, 1040, 843, 705, 650 cm⁻¹. MS (EI, 70 eV): m/z (% relatív intenzitás, ion): 337 (10, [M⁺]), 316 (12), 231 (21), 218 (10), 183 (14), 168 (24), 91 (100). HRMS számolt C₁₇H₁₂ClF₃NO [M+H]⁺ 338,0560 mért 338,0559.



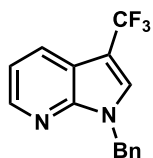
1-Benzil-7-(trifluormetil)-1H-indol (300r)²⁹⁷ Sárga szilárd anyag (164 mg; 0,60 mmol; kitermelés: 72%). R_f : 0,77 (hexán:EtOAc 20:1) Op. 30 °C (lit.): 45-47 °C, ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ 7,89 (d; 1H; $J = 7,9$ Hz); 7,62 (d; 1H; $J = 7,6$ Hz); 7,42-7,29 (m; 4H); 7,20 (t; 1H; $J = 7,7$ Hz); 7,01 (d; 1H; $J = 3,2$ Hz); 7,05-7,02 (m; 2H); 7,70 (d; 2H; $J = 3,3$ Hz); 5,56 (s; 2H) ppm. ¹³C NMR (62,5 MHz, CDCl₃): δ 138,0 (q; $J_{\text{CF}} = 3,2$ Hz); 131,7 (q; $J_{\text{CF}} = 3,2$ Hz); 131,6; 131,2; 128,6; 128,4; 127,8; 127,6; 127,4; 126,8; 126,6; 125,6 (q; $J_{\text{CF}} = 3,7$ Hz); 120,9 (q; $J_{\text{CF}} = 19,3$ Hz); 118,4; 113,2 (q; $J_{\text{CF}} = 96,5$ Hz); 103,3; 51,8 (q; $J_{\text{CF}} = 16,1$ Hz) ppm. ¹⁹F NMR (235 MHz, CDCl₃): δ -55,83 ppm. IR (ATR) ν_{max} 1432, 1296, 1162, 1105, 1088, 1066, 963, 799, 720, 693 cm⁻¹. MS (EI, 70 eV): m/z (% relatív intenzitás, ion): 275 (20, [M⁺]), 91 (100).



1-Benzil-5-(trifluormetil)-1H-indol (300s)²⁹⁸ Halványsárga szilárd anyag (307 mg; 1,1 mmol; kitermelés: 88%). R_f : 0,74 (hexán:EtOAc 20:1) Op. 80-84 °C. ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ 7,95 (s; 1H); 7,41-7,27 (m; 5H); 7,09 (d; 1H; $J = 3,2$ Hz); 7,10-7,06 (m; 2H); 6,62 (d; 1H; $J = 3,2$ Hz); 5,31 (s; 2H) ppm. ^{13}C NMR (62,5 MHz, CDCl_3): δ 137,5 (q; $J_{\text{CF}} = 0,9$ Hz); 136,8; 130,0; 128,9; 128,0; 127,9; 126,7; 121,9 (q; $J_{\text{CF}} = 95,2$ Hz); 118,7 (q; $J_{\text{CF}} = 12,9$ Hz); 118,4 (q; $J_{\text{CF}} = 10,6$ Hz); 109,9; 102,7; 50,3 ppm. ^{19}F NMR (235 MHz, CDCl_3): δ -60,75 ppm. IR (ATR) ν_{max} 2923, 1440, 1347, 1324, 1285, 1183, 1162, 1094, 1050, 891, 803, 730 cm^{-1} . MS (EI, 70 eV): m/z (% relatív intenzitás, ion): 275 (20, $[\text{M}^+]$), 91 (100). HRMS számolt $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 276,1000 mért 276,0997.

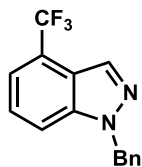


1-Benzil-5-metoxi-3-(trifluormetil)-1H-indol (300t) Fehér szilárd anyag (83.5 mg; 0,27 mmol; kitermelés: 27%). R_f : 0,50 (hexán:EtOAc 8:1), Op. 65-67 °C. ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ 7,41 (s; 1H); 7,34-7,29 (m; 3H); 7,17-7,12 (m; 4H); 6,91 (dd; 1H; $J_1 = 9,2$ Hz; $J_2 = 2,3$ Hz); 5,29 (s; 2H); 3,87 (s; 3H) ppm. ^{13}C NMR (62,5 MHz, CDCl_3): δ 155,3; 136,1; 131,5; 129,0; 128,1; 128,1 (q; $J_{\text{CF}} = 5,0$ Hz); 126,9; 124,9 (q; $J_{\text{CF}} = 2,3$ Hz); 113,9; 111,3; 105,9 (q; $J_{\text{CF}} = 36,7$ Hz); 100,9; 55,8; 50,7 ppm. ^{19}F NMR (235 MHz, CDCl_3): δ -57,48 ppm. IR (ATR) ν_{max} 2956, 2939, 2836, 1552, 1491, 1436, 1279, 1252, 1225, 1187, 1122, 1092, 1029, 877, 825, 804, 746, 726, 705, 661, 638, 495, 425 cm^{-1} . MS (EI, 70 eV): m/z (% relatív intenzitás, ion): 305 (20, $[\text{M}^+]$), 286 (2), 214 (5), 91 (100). HRMS számolt $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 306,1106 mért 306,1092.

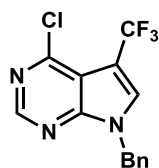


1-Benzil-3-(trifluormetil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin (300u)²⁹⁴ Halványsárga szilárd anyag (260 mg; 0,94 mmol; kitermelés: 94%). R_f : 0,60 (hexán:EtOAc 4:1) Op.: 52-53 °C. ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ 8,25 (dd; 1H; $J = 4,66$ Hz; $J = 1,50$ Hz); 7,86 (d; 2H; $J = 7,90$ Hz); 7,32(s; 1H); 7,15-6,99 (m; 6H); 5,31(s; 2H) ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 146,6; 144,6; 137,4; 129,9 (q; $J = 5,0$ Hz); 128,7; 127,7; 127,5; 127,4; 124,1 (q; $J = 265,8$ Hz);

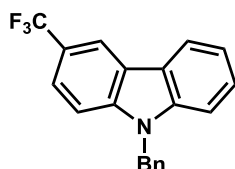
117,8; 115,7 (q; $J = 2,2$ Hz); 102,5 (q; $J = 37,1$ Hz); 47,6 ppm. ^{19}F NMR (235 MHz, CDCl_3): δ -57,49 ppm. IR (ATR) ν_{max} 3062, 1604, 1550, 1456, 1271, 1175, 1081, 770, 691 cm^{-1} . MS (EI, 70 eV): m/z (% relatív intenzitás, ion): 276 (100, $[\text{M}^+]$), 257 (15), 207 (60), 199 (40), 91 (43), 65 (14). HRMS számolt $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 277,0953 mért 277,0948.



1-Benzil-4-(trifluorometil)-1H-indazol (300v) Sárga olaj (180 mg; 0,65 mmol; kitermelés: 87%). R_f : 0,59 (hexán:EtOAc 4:1) ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ 8,21 (s; 1H); 7,56-7,20 (m; 8H); 5,66 (s; 2H) ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 139,8; 137,0; 131,0; 128,6; 127,7; 127,4; 125,9; 124,2 (q; $J = 272,0$ Hz); 120,9 (q; $J = 33,1$ Hz); 118,8 (q; $J = 1,9$ Hz); 118,7 (q; $J = 4,8$ Hz); 114,8; 52,1 ppm. ^{19}F NMR (235 MHz, CDCl_3): δ -61,89 ppm. IR (ATR) ν_{max} 3034, 1616, 1452, 1320, 1114, 935, 791, 723, 694 cm^{-1} . MS (EI, 70 eV): m/z (% relatív intenzitás, ion): 276 (65, $[\text{M}^+]$), 257 (13), 199 (23), 137 (12), 91 (100), 65 (25). HRMS számolt $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 277,0953 mért 277,0950.

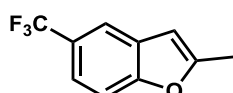


7-Benzil-4-klór-5-(trifluorometil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin (300w) Sárga olaj (43 mg; 0,69 mmol; kitermelés: 27%). R_f : 0,41 (hexán:EtOAc 4:1) Op.: 89-90 $^{\circ}\text{C}$, ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8,78 (s; 1H); 7,62 (s; 1H); 7,39-7,34 (m; 3H); 7,29 (dd; $J = 7,8$; 1,8 Hz; 2H); 5,49 (s; 2H) ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 152,25; 152,11; 151,95; 135,00; 129,74 (q; $J = 5,8$ Hz); 129,24; 128,76; 128,01; 122,14 (q; $J = 266,8$ Hz); 113,28; 105,55 (q; $J = 39,1$ Hz); 48,90 ppm. ^{19}F NMR (235 MHz, CDCl_3): δ -55,95 ppm. IR (ATR) ν_{max} 1598, 1540, 1442, 1364, 1317, 1247, 1184, 1122, 975, 953, 886, 856, 758, 701, 663, 612 cm^{-1} . MS (EI, 70 eV): m/z (% relatív intenzitás, ion): 311 (50, $[\text{M}^+]$), 242 (13), 234 (8), 91 (100), 65 (26). HRMS számolt $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{ClF}_3\text{N}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 312,0515 mért 312,0520.

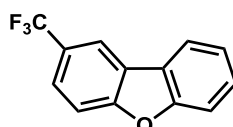


9-Benzil-3-(trifluorometil)-9H-karbazol (300x) Sárga szilárd anyag (282 mg; 0,87 mmol; kitermelés: 87%). R_f : 0,74 (hexán:EtOAc 8:1) Op.: 78-80 $^{\circ}\text{C}$. ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ

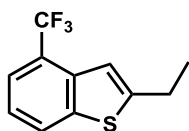
8,44 (s; 1H); 8,19 (d; 1H $J = 7,78$ Hz); 7,69 (d; 1H $J = 8,53$ Hz); 7,53 (t; 1H $J = 8,03$ Hz); 7,43 (dd; 2H $J_1 = 8,28$ Hz; $J_2 = 2,76$ Hz); 7,37-7,28 (m; 4H); 7,16-7,14 (m; 2H); 5,53 (s; 2H) ppm. ^{13}C NMR (62,5 MHz, CDCl_3): δ 142,1; 141,3; 136,5; 128,9; 127,8; 126,9; 126,4; 125,34 (q; $J_{\text{CF}} = 271,43$ Hz); 122,6 (q; $J_{\text{CF}} = 8,07$ Hz); 121,6 (q; $J_{\text{CF}} = 32,28$ Hz); 120,7; 120,2; 117,9 (q; $J_{\text{CF}} = 3,67$ Hz); 109,4; 109,0; 47,1 ppm. ^{19}F NMR (235 MHz, CDCl_3): $\delta = -60,55$ ppm. IR (ATR) ν_{max} 2926, 1600, 1466, 1451, 1326, 1270, 1206, 1136, 1098, 1049, 830, 792, 766, 742 cm^{-1} . MS (EI, 70 eV): m/z (% relatív intenzitás, ion): 325 (20, $[\text{M}^+]$), 234 (2), 165 (1), 91 (100), HRMS számolt $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 326,1157 mért 326,1145.



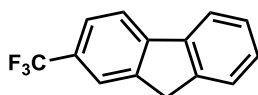
2-Metil-5-(trifluormetil)benzofurán (300y)²⁹⁹ Színtelen olaj (301 mg; 0,75 mmol; kitermelés: 75%). R_f : 0,88 (hexán:EtOAc 8:1). ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ 7,75(s; 1H); 7,47(m; 2H) 6,43(s; 1H); 2,48(s; 3H) ppm. ^{13}C NMR (62,5 MHz, CDCl_3): δ 157,5; 156,1; 131,5; 129,3; 126,7; 124,3; 122,6; 120,2 (q; $J_{\text{CF}} = 11,03$ Hz); 117,7 (q; $J_{\text{CF}} = 12,40$ Hz); 110,9; 102,8; 14,0 ppm. ^{19}F NMR (235 MHz, CDCl_3): $\delta = -60,81$ ppm. IR (ATR) ν_{max} 2924, 1603, 1449, 1443, 1327, 1285, 1177, 1159, 1114, 1051, 941, 888, 815, 792 cm^{-1} . MS (EI, 70 eV): m/z (% relatív intenzitás, ion): 200 (70, $[\text{M}^+]$), 199 (100), 181 (20), 151 (30), 131 (35), 103 (20), 77 (20).



3-(Trifluormetil)dibenzo[b,d]furán (4z)³⁰⁰ Fehér szilárd anyag (202 mg; 0,86 mmol; kitermelés: 86%). R_f : 0,90 (hexán:EtOAc 8:1) Op. 92-93 °C (lit.): 97 °C. ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ 8,22 (s; 1H); 7,97 (d; 1H $J = 8,37$ Hz); 7,71 (d; 1H $J = 9,95$ Hz) 7,65-7,59(m; 2H); 7,53 (t; 1H $J = 14,37$ Hz); 7,40 (t; 1H $J = 15,43$ Hz) ppm. ^{13}C NMR (62,5 MHz, CDCl_3): $\delta = 158,0$; 157,1; 135,9; 129,9; 128,6; 124,8; 124,6 (q; $J_{\text{CF}} = 11,03$ Hz); 123,7; 123,5; 121,3; 118,6 (q; $J_{\text{CF}} = 11,95$ Hz); 112,4; 112,4 ppm. ^{19}F NMR (235 MHz, CDCl_3): $\delta = -61,34$ ppm. IR (ATR) ν_{max} 2923, 1452, 1352, 1330, 1318, 1367, 1161, 1096, 1051, 897, 827, 770, 753 cm^{-1} . MS (EI, 70 eV): m/z (% relatív intenzitás, ion): 200 (70, $[\text{M}^+]$), 199 (100), 181 (20), 151 (30), 131 (35), 103 (20), 77 (20).



2-Etil-4-(trifluormetil)benzo[b]tiofén (300aa) Sárga olaj (158 mg; 0,69 mmol; kitermelés: 69%). R_f : 0,86 (hexán:EtOAc 20:1) ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ 7,83 (d; 1H; $J = 8,0$ Hz); 7,53 (d; 1H; $J = 7,6$ Hz); 7,21-7,16 (m; 2H); 2,80 (q; 2H; $J = 23,5$ Hz); 1,31 (t; 3H; $J = 7,6$ Hz) ppm. ^{13}C NMR (62,5 MHz, CDCl_3): δ 141,2; 136,6; 134,4; 127,1; 124,3; 123,8; 122,4; 122,0; 118,4; 24,7; 15,8 ppm. ^{19}F NMR (235 MHz, CDCl_3): δ -62,07 ppm. IR (ATR) ν_{max} 2971, 1458, 1316, 1219, 1149, 1113, 1060, 833, 783, 739, 711 cm^{-1} . MS (EI, 70 eV): m/z (% relatív intenzitás, ion): 230 (30, $[\text{M}^+]$), 215 (100), 196 (5), 182 (10), 165 (0), 151 (20), 115 (10), 69 (10). HRMS számolt $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 231,0455 mért 231,0450.

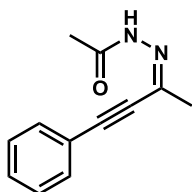


2-(Trifluormetil)-9H-fluorén (300ab)³⁰¹ Sárga szilárd anyag (99 mg; 0,21 mmol; kitermelés: 21%). R_f : 0,91 (hexán:EtOAc 10:1) Op. 85-86 °C (lit.): 80-82 °C. ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ 7,86 (t; 2H $J = 7,50$ Hz); 7,80 (s; 1H); 7,63 (dd; 2H $J_1 = 21,83$; $J_2 = 7,78$ Hz); 7,45-7,35 (m; 2H); 3,97 (s; 3H) ppm. ^{13}C NMR (62,5 MHz, CDCl_3): δ 145,1; 143,8; 143,4; 140,3; 128,0; 127,1; 125,2; 124,6 (q; $J_{\text{CF}} = 271,43$ Hz); 124,8 (q; $J_{\text{CF}} = 4,40$ Hz); 121,9 (q; $J_{\text{CF}} = 3,68$ Hz); 120,6; 119,9; 36,9 ppm. ^{19}F NMR (235 MHz, CDCl_3): δ -62,17 ppm. IR (ATR) ν_{max} 1426, 1326, 1283, 1159, 1102, 1061, 882, 839, 773, 739 cm^{-1} . MS (EI, 70 eV): m/z (% relatív intenzitás, ion): 234 (50, $[\text{M}^+]$), 215 (5), 183 (10), 165 (100), 139 (5), 107 (10).

6.2. Pirazolok *N*-arilezési reakciójának vizsgálata

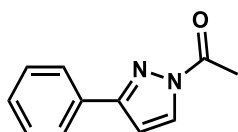
6.2.1. A gyűrűzárási reakció vizsgálata

6.2.1.1. Kiindulási anyag előállítása



***N'*-(4-Fenilbut-3-in-2-ilidén)acetohidrazid (311a)** Egy 250 ml-es gömblombikba bemérjük az acetilhidrazidot (2,911 g; 34,82 mmol; 1 ekv.) és mágneses kevertetés közben 240 ml vízmentes metanolban oldjuk, majd az oldathoz adjuk a 4-fenilbut-3-in-2-ont (5,02 g; 34,82

mmol, 1 ekv.) és az ecetsavat (0,7 ml; 12,2 mmol). A lombikot visszafolyós hűtővel látjuk el és a szintelen oldatot 23 órán át 75 °C-os olajfürdön kevertetjük. Majd hagyjuk szobahőmérsékletre hűlni és az oldószert rotációs vákuumbepárlóval eltávolítjuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítjuk gradiens elúciót alkalmazva. Hexán:EtOAc 4:1 elegytől 1:1 elegyig. Fehér szilárd anyag (4,47 g; 22,3 mmol; kitermelés: 64 %). R_f : 0,87 (hexán:EtOAc 4:1) ^1H NMR (250 MHz; CDCl_3) δ 9,04 (s; 1H); 7,52 – 7,48 (m; 2H); 7,41-7,35 (m; 3H); 2,29 (s; 3H); 2,19 (s; 3H) ppm. ^{13}C NMR (63 MHz; CDCl_3) δ 172,27; 131,97; 130,63; 130,02; 128,55; 120,38; 101,86; 79,26; 22,57; 20,49 ppm. MS (EI, 70 eV): m/z (%): 200 (60, $[\text{M}^+]$), 158 (100), 128 (50), 115 (20), 102 (20), 77 (15).



***N*-Acetil-3-fenil-pirazol³⁰² (326)** 25 ml-es egy nyakú gömblombikba bemérjük a 3-fenil-pirazolt (1,008 g; 7,0 mmol) és a keverőbabával ellátott lombikot szeptummal lezárjuk. Az edény gázterét argonra cseréljük, majd a pirazolt mágneses kevertetés közben 14 ml etilacetátban oldjuk és feloldódás után az ecetsavanhidridet (0,727 mL, 7,7 mmol) is hozzá adjuk. Szobahőmérsékleten 90 percig kevertetjük a reakcióelegyet, majd a megbontott lombikba apránként vízmentes kálium-karbonátot (1,925 g; 14 mmol) szórunk és a gázfejlődés elmúltáig intenzíven kevertetjük az elegyet. Ezután Celite szűrőrétegen megszűrjük és szárazra pároljuk a reakcióelegyet. A kapott nyers termék további tisztítást nem igényelt. Fehér szilárd anyag (1,05 g; 5,64 mmol; kitermelés: 80%). ^1H NMR (250 MHz; CDCl_3) δ 8,29 (d; $J = 2,9$ Hz; 1H); 7,97 – 7,83 (m; 2H); 7,56 – 7,35 (m; 3H); 6,77 (d; $J = 2,9$ Hz; 1H); 2,77 (s; 3H) ppm. ^{13}C NMR (63 MHz; CDCl_3) δ 169,80; 155,57; 131,97; 129,45; 129,29; 128,91; 126,40; 107,62; 21,84 ppm. MS (EI, 70 eV): m/z (%): 186 (30, $[\text{M}^+]$), 144 (100), 115 (30), 104 (3), 91 (90), 89 (15), 77 (15), 62 (10).

6.2.1.2. A reakciókörülmények optimalizálása

A reakciókörülmények vizsgálata fenil(mezitil)jodónium triflát esetén

4 ml-es csavaros kupakos kis üvegbe bemérünk 1,8 mg (0,005 mmol) réz(II)triflátot, 10 mg (0,05 mmol) *N'*-(4-fenilbut-3-in-2-ilidén)acetylhidrazidot és 28,3 mg (0,06 mmol) fenil-(meztilyl)jodónium triflátot. Majd az edényt keverőbabával és szeptumos kupakkal látjuk el és belső terét inertizáljuk (vákuumozás és argonnal való feltöltés, háromszor), majd 1 ml diklóretánt juttatunk az edénybe a szeptumon keresztül és 50 °C-os fűtőblokkban kevertetjük az

elegyet. Meghatározott időnként mintát veszünk és a mintákat GC-MS illetve GC-FID segítségével vizsgáljuk, a konverzióértékeket a kiindulási anyagra vonatkoztatva.

6.2.1.3. Az aril(mezitil)jodónium triflátok vizsgálata

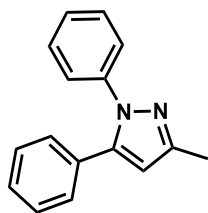
4 ml-es csavaros kupakos kis üvegbe bemérünk 1,8 mg (0,005 mmol) ill. ettől eltérő mennyiségű réz(II)triflátot, 10 mg (0,05 mmol) *N'*-(4-fenilbut-3-in-2-ilidén)acetilhidrazidot és 1,2 ekvivalens (0,06 mmol) aril(mezitil)jodónium triflátot. Majd az edényt keverőbabával ellátva, 1 ml diklóretánt juttatunk az edénybe és 50 °C-os fűtőblokkban kevetetjük az elegyet. 3, 6, 9, 18, 21 és 24 óra után mintát veszünk és a mintákat GC-MS illetve GC-FID segítségével vizsgáljuk, a konverzióértékeket a kiindulási anyagra vonatkoztatva.

6.2.1.4. Az oldószer hatásának vizsgálata

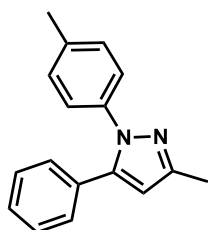
4 ml-es csavaros kupakos kis üvegekbe bemérünk 1,8 mg (0,005 mmol) réz(II)triflátot, 10 mg (0,05 mmol) *N'*-(4-fenilbut-3-in-2-ilidén)acetilhidrazidot és 28,3 mg (0,06 mmol) fenil(mezitil)jodónium triflátot. Majd az edényeket keverőbabával ellátva, 1 ml oldószert juttatunk az edényekbe és 50 °C hőmérsékletű fűtőblokkban kevetetjük az elegyet. 21 és 45 óra után mintát veszünk és a mintákat GC-MS illetve GC-FID segítségével vizsgáljuk, a konverzióértékeket a kiindulási anyagra vonatkoztatva.

6.2.1.5. A preparatív alkalmazhatóság vizsgálata

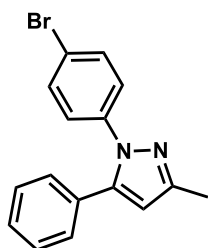
7 ml-es csavaros kupakos kis üvegbe bemérünk 9 mg (0,025 mmol) réz(II)triflátot, 50 mg (0,25 mmol) *N'*-(4-fenilbut-3-in-2-ilidén)acetilhidrazidot és 1,2 ekvivalens (0,3 mmol) aril(mezitil)jodónium triflátot. Majd az edényt keverőbabával ellátva, 5 ml diklóretánnal 50 °C-os fűtőblokkban kevetetjük és meghatározott időnként mintát veszünk. A mintákat GC-MS illetve GC-FID segítségével vizsgáljuk, a konverzióértékeket a kiindulási anyagra vonatkoztatva. A reakció teljessé válását követően a reakcióelegyet lehűtjük és kétszeresére hígítjuk diklórmétánnal, majd 2×10 ml vízzel (vagy telített NaHCO_3 oldattal) extraháljuk és a szerves fázist MgSO_4 -en szárítjuk, szűrjük, vákuumbepároljuk. A kapott nyersterméket flash-kromatográfiával szilikagélen hexán-etilacetát 10:1 eleggyel tisztítjuk.



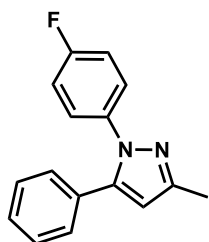
3-Metil-1,5-difenil-1H-pirazol (314a) Színtelen olaj (15,0 mg; 0,064 mmol, kitermelés: 25%). R_f : 0,20 (hexán-EtOAc; 10:1) ^1H NMR (250 MHz; CDCl_3) δ 7,33 – 7,07 (m; 1H); 6,23 (s; 1H); 2,31 (s; 1H) ppm. ^{13}C NMR (63 MHz; CDCl_3) δ 149,58; 143,87; 140,29; 130,90; 128,97; 128,78; 128,53; 128,20; 127,23; 125,29; 107,88; 13,69 ppm, MS (EI; 70 eV): m/z (%): 234 (100, $[\text{M}^+]$), 217 (15), 192 (15), 165 (20), 130 (10), 102 (10), 77 (45).



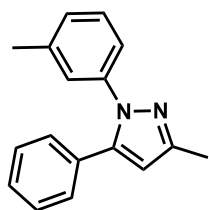
3-Metil-5-fenil-1-p-tolil-1H-pirazol (314b) Fehér szilárd anyag (26,4 mg; 0,106 mmol; kitermelés: 43%). R_f : 0,34 (hexán-EtOAc; 10:1) ^1H NMR (250 MHz; CDCl_3) δ 7,36 – 7,10 (m; 2H); 7,05 (q; $J = 8,4$ Hz; 2H); 6,21 (s; 1H); 2,30 (s; 1H); 2,26 (s; 1H) ppm. ^{13}C NMR (63 MHz; CDCl_3) δ 149,57; 144,04; 138,07; 137,36; 131,20; 129,80; 129,01; 128,73; 128,36; 125,43; 107,85; 21,43; 13,95 ppm. MS (EI, 70 eV): m/z (%): 248 (100, $[\text{M}^+]$), 221 (10), 206 (10), 165 (5), 144 (5), 123 (10), 91 (15).



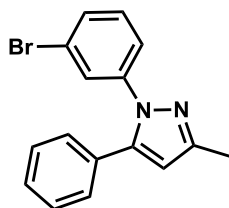
1-(4-Brómfenil)-3-metil-5-fenil-1H-pirazol (314c) Barna olaj (12,3 mg; 0,039 mmol; kitermelés: 16%). R_f : 0,43 (hexán-EtOAc; 10:1) ^1H NMR (250 MHz; CDCl_3) δ 7,42 (d; $J = 8,6$ Hz; 1H); 7,36 – 7,29 (m; 1H); 7,24 – 7,10 (m; 1H); 6,31 (s; 1H); 2,38 (s; 1H) ppm, ^{13}C NMR (63 MHz; CDCl_3) δ 166,18; 150,31; 144,20; 139,47; 132,33; 130,82; 129,05; 128,95; 128,74; 126,84; 120,99; 108,63; 30,08; 13,92 ppm. MS (EI, 70 eV): m/z (%): 314 (100, $[\text{M}^+]$), 312 (100), 232 (45), 191 (30), 155 (25), 128 (20), 102 (30), 91 (25), 76 (45).



1-(4-Fluorfenil)-3-metil-5-fenil-1H-pirazol (314j) Barna olaj (8,2mg; 0,033mmol; kitermelés: 13%). R_f : 0,27 (hexán-EtOAc; 10:1) ^1H NMR (250 MHz; CDCl_3) δ 7,32 – 7,10 (m; 2H); 6,93 (t; $J = 8,5$ Hz; 1H); 6,23 (s; 1H); 2,31 (s; 1H) ppm, ^{13}C NMR (63 MHz; CDCl_3) δ 159,88; 149,99; 144,24; 130,86; 129,01; 128,87; 128,60; 127,40; 116,30; 115,93; 108,10; 30,07; 13,92 ppm, ^{19}F NMR (235 MHz; CDCl_3) δ -114,61 ppm. MS (EI, 70 eV): m/z (%): 252 (100, $[\text{M}^+]$), 236 (10), 210 (20), 183 (20), 148 (10), 128 (10), 95 (30), 76 (30).



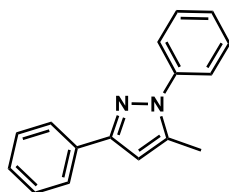
3-Metil-5-fenil-1-m-tolil-1H-pirazol (314g) Színtelen olaj (25,8 mg; 0,104 mmol; kitermelés: 42%). R_f : 0,36 (hexán-EtOAc; 10:1) ^1H NMR (250 MHz; CDCl_3) δ 7,28 – 7,09 (m; 1H); 7,09 – 6,94 (m; 1H); 6,85 (d; $J = 7,5$ Hz; 1H); 6,22 (s; 1H); 2,31 (s; 1H); 2,23 (s; 1H) ppm. ^{13}C NMR (63 MHz; CDCl_3) δ 149,71; 144,08; 140,44; 139,38; 131,20; 128,99; 128,83; 128,72; 128,39; 128,28; 126,14; 122,69; 107,97; 21,65; 13,95 ppm. MS (EI, 70 eV): m/z (%): 248 (100, $[\text{M}^+]$), 231 (15), 206 (10), 166 (5), 144 (5), 123 (10), 91 (15).



1-(3-Brómfenil)-3-metil-5-fenil-1H-pirazol (314h) Barna olaj (20,3mg; 0,065 mmol; kitermelés: 26%). R_f : 0,36 (hexán-EtOAc; 10:1) ^1H NMR (250 MHz; CDCl_3) δ 7,49 (s; 1H); 7,37–7,11 (m; 2H); 7,04 (d; $J = 6,6$ Hz; 1H); 6,24 (s; 1H); 2,31 (s; 1H) ppm. ^{13}C NMR (63 MHz; CDCl_3) δ 165,22; 150,25; 144,17; 141,24; 130,45; 130,28; 130,05; 128,82; 128,71; 128,60; 128,25; 123,78; 122,50; 108,47; 29,84; 13,70 ppm. MS (EI, 70 eV): m/z (%): 314 (100, $[\text{M}^+]$), 312 (100), 232 (45), 207 (10), 190 (20), 165 (15), 157 (15), 102 (40), 91 (25), 76 (45).

6.2.1.6. Az ammóniaoldat hatásának vizsgálata

20 ml-es csavaros kupakos kis üvegbe bemérünk 9 mg (0,025 mmol) réz(II)triflátot, 50 mg (0,25 mmol) *N'*-(4-fenilbut-3-in-2-ilidén)acetilhidrazidot és 1,2 ekvivalens (0,3 mmol) diariljodónium triflátot. Majd az edényt keverőbabával ellátva, 5 ml diklóretánnal 50 °C-os fűtőblokkban kevetetjük és meghatározott időnként mintát veszünk. A mintákat GC-MS illetve GC-FID segítségével vizsgáljuk, a konverzióértékeket a kiindulási anyagra vonatkoztatva. A reakció teljessé válását követően: a) a reakcióelegyet lehűtjük és kétszeresére hígítjuk diklórmétánnal, majd 10 ml 25%-os ammónia oldattal ill. 10 ml vízzel extraháljuk vagy b) a reakcióelegyhez 5 ml 25%-os ammónia oldatot adunk és további 20 percig kevertetjük 50 °C-on, majd lehűtjük és kétszeresére hígítjuk diklórmétánnal, 10 ml vízzel extraháljuk. A szerves fázist MgSO₄-en szárítjuk, szűrjük, vákuumbepároljuk. A kapott nyerterméket flash-kromatográfiával szilikagélén hexán-etilacetát 10:1 eleggyel tisztítjuk.



5-Metil-1,3-difenil-1H-pirazol (314z) Színtelen olaj (16,2 mg; 0,068 mmol, kitermelés: 28%). *R_f*: 0,34 (hexán-EtOAc; 10:1) ¹H NMR (250 MHz; CDCl₃) δ 7.87 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.64 – 7.28 (m, 5H), 2.39 (s, 1H) ppm. ¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃) δ 151.59, 140.31, 140.00, 133.40, 129.22, 128.69, 127.89, 127.76, 125.85, 125.13, 104.49, 12.72 ppm. MS (EI; 70 eV): *m/z* (%): 234 (100, [M⁺]), 218 (10), 192 (10), 165 (5), 130 (20), 103 (5), 77 (40).

6.2.2. Az *N*-arilezés vizsgálata diariljodóniumsókkal

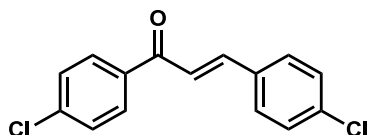
6.2.2.1. A reakció körülményeinek optimalizálása

4 ml-es csavaros kupakos kis üvegbe bemérünk 5,5 mg (0,025 mmol) 3,5-difenilpirazolt és 13 mg (0,0275 mmol) fenil(mezitil)jodónium triflátot. Majd az edényt keverőbabával ellátva, bemérjük a kiválasztott oldószert és bázist, ezután az előre beállított hőmérsékletű fűtőblokkban kevetetjük és meghatározott időnként mintát veszünk. A mintákat GC-MS illetve GC-FID segítségével vizsgáljuk, a konverzióértékeket a kiindulási difenil-pirazolra vonatkoztatva.

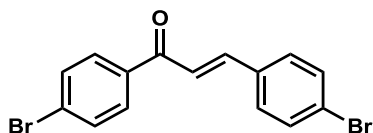
6.2.2.2. Kiindulási anyagok szintézise

6.2.2.2.1. Kalkon képzés

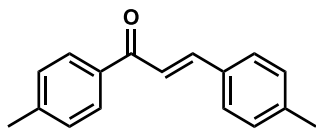
25 ml-es gömblombikba bemérünk 15 ml metanolt és mágneses kevertetés közben beoldjuk a kiválasztott benzaldehidszármazékot (3 mmol) és szubsztituált acetofenont (3 mmol), 10%-os NaOH oldatot (6 mmol) adunk az elegyhez és addig kevertetjük szobahőmérsékleten, amíg a reakció le nem játszódik, majd a kivált kalkont üvegszűrőn szűrjük, kevés 1 M HCl oldattal, vízzel és metanollal mossuk, levegőn szárítjuk és metanolból átkristályosítjuk.



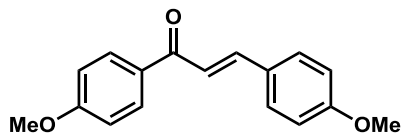
1,3-bisz(4-Klórfenil)prop-2-én-1-on (335a)^{303,304}. Sárgásfehér kristályos anyag (1,470 g; 5,30 mmol; kitermelés: 88%) Op: 154-155 °C, (Lit.: 156-157 °C). ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 7,95 (d; *J* = 8,5 Hz; 2H); 7,76 (d; *J* = 15,7 Hz; 1H); 7,47 (ddd; *J* = 21,0; 17,2; 8,4 Hz; 7H) ppm. ¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃) δ 188,95; 143,92; 139,51; 136,77; 136,42; 133,29; 130,02; 129,77; 129,42; 129,12; 121,95 ppm. MS (EI, 70 eV): *m/z* (% relatív intenzitás, ion): 278 (20), 277 (25, [M⁺]), 276 (30), 275 (30), 243 (35), 241 (100), 178 (30), 165 (30), 139 (50), 111 (60), 102 (45), 101 (45), 75 (60). IR (ATR) *v*_{max} 1655, 1603, 1585, 1561, 1485, 1404, 1320, 1300, 1283, 1276, 1215, 1177, 1082, 1031, 1009, 983, 955, 876, 843, 834, 813, 799, 743, 727, 666, 632, 626, 545, 510, 492, 471, 433, 409 cm⁻¹.



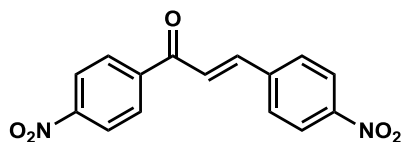
1,3-bisz(4-Brómfenil)prop-2-én-1-on (335b)^{303,305} Sárga kristályos anyag (2,008 g; 5,49 mmol; kitermelés: 91%) Op: 183-185 °C, (Lit.: 185-186 °C). ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 7,95 – 7,84 (m; 2H); 7,74 (d; *J* = 15,7 Hz; 1H); 7,68 – 7,62 (m; 2H); 7,60 – 7,38 (m; 5H) ppm. ¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃) δ 189,18; 144,07; 136,84; 133,72; 132,41; 132,13; 130,15; 129,98; 128,24; 125,21; 122,03 ppm. MS (EI, 70 eV): *m/z* (% relatív intenzitás, ion): 366 (20, [M⁺]), 365 (20), 287 (70), 285 (70), 211 (20), 209 (20), 185 (30), 183 (35), 178 (55), 157 (40), 155 (40), 102 (100), 89 (30), 76 (70), 75 (60). IR (ATR) *v*_{max} 1655, 1601, 1581, 1559, 1481, 1400, 1321, 1300, 1277, 1215, 1178, 1068, 1030, 1006, 983, 955, 894, 875, 846, 832, 810, 793, 738, 708, 663, 631, 620, 537, 492, 478, 452 cm⁻¹.



1,3-bisz(4-Tollil)prop-2-én-1-on (335c)^{303,306} Sárgásfehér kristályos anyag (1,239 g; 4,24 mmol; kitermelés: 70%). Op: 128-129 °C, (Lit.: 127.5-129 °C). ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 7,94 (d; *J* = 8,1 Hz; 2H); 7,80 (d; *J* = 15,7 Hz; 1H); 7,55 (d; *J* = 7,5 Hz; 2H); 7,50 (d; *J* = 15,4 Hz; 1H); 7,30 (d; *J* = 8,0 Hz; 2H); 7,22 (d; *J* = 7,9 Hz; 2H); 2,44 (s; 3H); 2,39 (s; 3H) ppm. ¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃) δ 190,21; 144,60; 143,62; 141,05; 135,85; 132,34; 129,79; 129,40; 128,72; 128,55; 121,14; 21,79; 21,65 ppm. MS (EI, 70 eV): *m/z* (% relatív intenzitás, ion): 236 (40, [M⁺]), 235 (45), 221 (100), 193 (15), 178 (15), 145 (20), 119 (20), 115 (35), 102 (10), 91 (45). IR (ATR) *v*_{max} 1653, 1606, 1590, 1562, 1511, 1411, 1328, 1307, 1286, 1223, 1201, 1180, 1114, 1027, 1014, 993, 955, 896, 851, 827, 810, 791, 732, 711, 678, 666, 641, 635, 601, 535, 508, 491 cm⁻¹.



1,3-bisz(4-Metoxifenil)prop-2-én-1-on (335d)^{303,307} Sárgásfehér kristályos anyag (1,101 g; 4,10 mmol; kitermelés: 68%) Op: 101-103 °C, (Lit.: 101-102 °C). ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 8,03 (d; *J* = 8,9 Hz; 2H); 7,78 (d; *J* = 15,6 Hz; 1H); 7,59 (d; *J* = 8,7 Hz; 2H); 7,42 (d; *J* = 15,6 Hz; 1H); 6,94 (dd; *J* = 11,1; 8,8 Hz; 4H); 3,87 (s; 3H); 3,83 (s; 3H) ppm. ¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃) δ 188,81; 163,35; 161,59; 143,88; 131,42; 130,78; 130,19; 127,87; 119,59; 114,46; 113,86; 55,55; 55,48 ppm. MS (EI, 70 eV): *m/z* (% relatív intenzitás, ion): 268 (100, [M⁺]), 253 (40), 237 (30), 225 (30), 161 (25), 153 (10), 135 (40), 118 (10), 108 (10), 92 (30), 77 (35). IR (ATR) *v*_{max} 1654, 1591, 1570, 1508, 1454, 1439, 1418, 1333, 1314, 1300, 1250, 1212, 1185, 1177, 1166, 1113, 1108, 1033, 1013, 985, 937, 864, 846, 824, 810, 749, 715, 674, 635, 607, 534, 517 cm⁻¹.



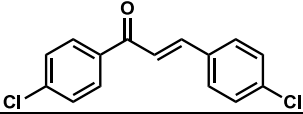
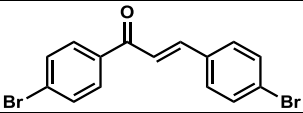
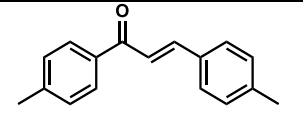
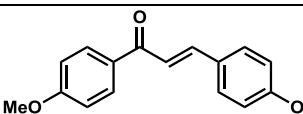
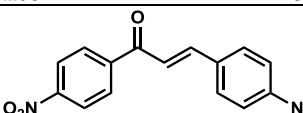
1,3-bisz(4-Nitrofenil)prop-2-én-1-on (335e)^{308,309} 100 ml-es gömblombikba bemérjük a 4-nitro-benzaldehidet (906,7 mg; 6 mmol) és a 4-nitro-acetofenont (990,9 mg; 6 mmol), majd 60 ml víz-etanol 3:1 elegével oldjuk. Mágneses kevertetés közben kristályvizes nátrium-foszfátot (22,8 mg; 0,06 mmol) adunk az elegyet és olajfürdön két órán át refluxoltatjuk a

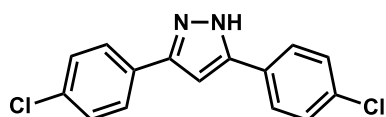
visszafolyós hűtővel ellátott lombik tartalmát. A kivált terméket szűrjük, vízzel mossuk és vákuumban szárítjuk. Sárga kristályos anyag (1,686 g; 5,65 mmol; kitermelés: 94%) Op: 195-200 °C, (Lit.: 215-216 °C, 178-193 °C). ¹H NMR (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,37 (s; 4H); 8,33–8,03 (m; 5H); 7,85 (d; *J* = 15,8 Hz; 1H) ppm. ¹³C NMR (63 MHz, DMSO-*d*₆) δ 188,11; 149,98; 148,24; 142,46; 141,76; 140,79; 130,07; 125,58; 123,90; 123,86 ppm. LC-MS (EI, 70 eV): *m/z* (%): 297 (3, [M⁺]), 264 (2), 239 (12), 182 (9), 155 (21), 146 (52), 141 (21), 105 (100). IR (ATR) ν_{max} 1697, 1673, 1599, 1516, 1404, 1345, 1318, 1288, 1261, 1209, 1106, 1064, 1028, 1009, 985, 957, 928, 880, 855, 836, 813, 788, 768, 751, 743, 734, 700, 682, 639, 629, 535, 498 cm⁻¹

6.2.2.2.2. Pirazolszintézis

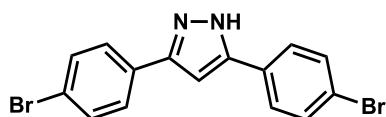
Szubsztituált fenilpirazolok előállítása

10 ml-es mikrohullámú reaktorba való kémcsőbe bemérjük a kiválasztott kalkont (1 equiv), a kenet (1,5 equiv) és mágneses keverőbabával ellátva a kalkon anyagmennyiségével megegyező ml etanollal szuszpendálva hozzáadjuk a hidrazinhidrátot (2 equiv), majd mikrohullámú reaktorban 300 W-tal 2 órán át 150°C-on kevertetjük a reakcióelegyet. A reaktorcső tartalmát gömblombikba mossuk metanollal és szárazra pároljuk rotációs vákuumbepárlóval. A maradékot etilacetáttal szuszpendáljuk és üvegszűrőn kiszűrjük a maradék kenet. A szűrletet szárazra pároljuk és ha szükséges flash-kromatografáljuk hexán-etilacetát elegyével.

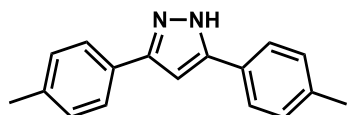
sor	kalkon	kén		hidrazinhidrát		etanol	termék
		g mmol ekv.	mg mmol ekv.	ml mmol ekv.	ml		
1		0,29 1,046 1	50 1,57 1,5	65 2,092 2	1		335a
2		1,83 5 1	240 7,5 1,5	485 10,0 2	6		335b
3		1,063 4,5 1	216 6,75 1,5	437 9,0 2	4,5		335c
4		1,805 3,0 1	144 4,5 1,5	291 6,0 2	3		335d
5		746 2,5 1	120 3,75 1,5	243 5,0 2	5		335e



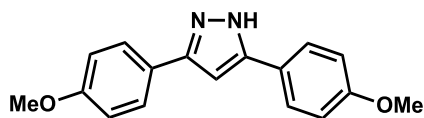
3,5-bisz(4-Klórfenil)-1H-pirazol (324a)³¹⁰ Sárga kristályos anyag (166,7 mg; 0,58 mmol; kitermelés: 55%) Op.: 226-230 °C, (Lit. 241°C; 237 °C). ¹H NMR (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,85 (d; *J* = 8,5 Hz; 1H); 7,52 (d; *J* = 8,5 Hz; 1H); 7,26 (s; 1H) ppm. ¹³C NMR (63 MHz, DMSO-*d*₆) δ 132,45; 128,99; 126,91; 100,33 ppm. MS (EI, 70 eV): *m/z* (% relatív intenzitás, ion): 288 (100, [M⁺]), 259 (10), 225 (15), 189 (30), 138 (10), 111 (15), 75 (10). IR (ATR) *v*_{max} 3137, 3099, 3065, 3018, 2994, 2904, 2859, 2795, 1491, 1472, 1447, 1383, 1304, 1173, 1094, 1058, 1013, 973, 961, 831, 818, 810, 774, 745, 556, 507, 491 cm⁻¹.



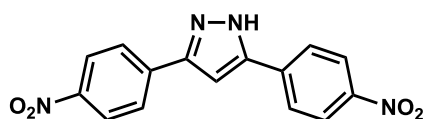
3,5-bisz(4-Brómfenil)-1H-pirazol (324b)^{310,311} Fehér kristályos anyag (1,083 g; 2,86 mmol; kitermelés: 57%) tisztaság: 100% Op.: 229-232 °C, (Lit. 251 °C). ¹H NMR (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,46 (s; 1H); 7,78 (d; *J* = 8,5 Hz; 4H); 7,65 (d; *J* = 8,5 Hz; 4H); 7,26 (s; 1H) ppm. ¹³C NMR (63 MHz, DMSO-*d*₆) δ 159,58; 131,87; 127,18; 121,01; 100,31 ppm. MS (EI, 70 eV): *m/z* (% relatív intenzitás, ion): 378 (100, [M⁺]), 349 (5), 269 (15), 218 (15) 189 (50), 163 (10), 116 (10), 89 (20). IR (ATR) *v*_{max} 3137, 3096, 3058, 3011, 2989, 2923, 2900, 2856, 1607, 1597, 1487, 1471, 1444, 1420, 1381, 1303, 1284, 1267, 1225, 1174, 1109, 1073, 1057, 1009, 972, 960, 833, 825, 818, 809, 773, 729, 703, 681, 656, 628, 617, 530, 490, 481 cm⁻¹.



3,5-bisz(4-Tolil)-1H-pirazol (324c)³¹⁰ Fehér kristályos anyag (867 mg; 3,49 mmol; kitermelés: 78%) tisztaság: 100% Op.: 229-232 °C, (Lit. 234 °C). ¹H NMR (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,11 (s; 1H); 7,59 (s; 5H); 7,13 (d; *J* = 5,6 Hz; 5H); 6,95 (s; 1H); 2,21 (s; 7H) ppm. ¹³C NMR (63 MHz, DMSO-*d*₆) δ 129,45; 125,10; 99,03; 20,91 ppm. MS (EI, 70 eV): *m/z* (% relatív intenzitás, ion): 248 (100, [M⁺]), 202 (10), 178 (5), 91 (5). IR (ATR) *v*_{max} 3139, 3114, 3078, 3047, 3018, 3000, 2961, 2918, 2854, 1509, 1473, 1460, 1389, 1317, 1310, 1292, 1270, 1232, 1184, 1173, 1120, 1060, 1037, 1018, 974, 963, 935, 825, 816, 770, 715, 684, 658, 644, 513, 493 cm⁻¹.

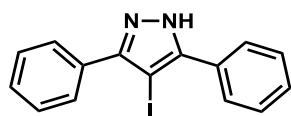


3,5-bisz(4-Metoxifenil)-1H-pirazol (324d)³¹⁰ Sárgásfehér kristályos anyag (835 mg; 2,97 mmol; kitermelés: 99%) tisztaság: 93% Op.: 160-164 °C, (Lit. 172 °C). ¹H NMR (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,19 – 7,96 (m; 8H); 3,16 (s; 6H) ppm. ¹³C NMR (63 MHz, DMSO-*d*₆) δ 159,01; 126,52; 114,27; 98,26; 55,23; 30,76 ppm. MS (EI, 70 eV): *m/z* (% relatív intenzitás, ion): 280 (100, [M⁺]), 265 (60), 237 (25), 165 (40), 140 (10), 77 (5). IR (ATR) ν_{\max} 3420, 3108, 3075, 3001, 2958, 2930, 2902, 2834, 1613, 1574, 1533, 1507, 1463, 1451, 1437, 1392, 1303, 1291, 1250, 1174, 1113, 1056, 1027, 973, 967, 829, 793, 774, 691, 642, 628, 595, 546, 520, 471, 457 cm⁻¹.



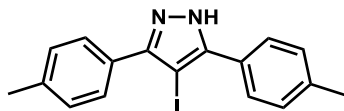
3,5-bisz(4-Nitrofenil)-1H-pirazol (324e)³¹⁰ Sárga kristályos anyag (201,5 mg; 0,65 mmol; kitermelés: 26%) R_f: 0.50 (hexán-EtOAc 4:1) Op.: 266-268 °C, (Lit. 266-268 °C). ¹H NMR (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ 14,03 (s; 1H); 8,33 (t; *J* = 9,6 Hz; 4H); 8,19 – 7,99 (m; 4H); 7,64 (s; 1H) ppm. ¹³C NMR (63 MHz, DMSO-*d*₆) δ 146,59; 125,92; 124,43; 124,14; 103,16 ppm. MS (EI, 70 eV): *m/z* (% relatív intenzitás, ion): 310 (100, [M⁺]), 280 (30), 252 (20), 236 (10), 218 (25), 206 (20), 190 (25), 163 (15), 116 (15), 89 (30). IR (ATR) ν_{\max} 3215, 3153, 3107, 3078, 1602, 1574, 1508, 1492, 1452, 1341, 1290, 1238, 1194, 1172, 1108, 1088, 1064, 971, 954, 854, 812, 750, 732, 703, 691, 666, 628, 554, 535, 490, 479 cm⁻¹.

6.2.2.2.3. Pirazolok jódozása

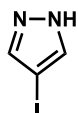


4-Jód-3,5-difenil-1H-pirazol (322a)³¹² 50 ml-es egynyakú gömblombikba bemérjük a jódot (507 mg, 2 mmol) és mágneses kevertetés közben 40 ml diklórmétánban oldjuk. Majd hozzáadjuk a feniljodónium diacetátot (644 mg, 2 mmol) és fél órán át kevertetjük szobahőn a lila oldatot, ezután hozzáadjuk a difenilpirazolt (880 mg, 4 mmol) a reakcióelegyhez és további 15 percig kevertetjük. Az oldószert rotációs vákuumdesztillálón eltávolítjuk és a maradékot etanolból átkristályosítjuk. Fehér kristályos anyag (1,12 g; 3,2 mmol; kitermelés: 81%) R_f = 0.23 (hexán-EtOAc, 4:1), Op.: 172-173 °C, (Lit.: 194-196 °C). ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 10,65 (s; 1H); 7,63 (s; 4H); 7,39 (s; 5H) ppm, ¹³C NMR (63 MHz; CDCl₃) δ

149,84; 130,90; 129,10; 128,67; 128,60 ppm. MS (EI, 70 eV): m/z (% relatív intenzitás, ion): 346 (100, $[M^+]$), 218 (5), 189 (40), 165 (10), 116 (10), 77 (10). IR (ATR) ν_{\max} 3195, 3092, 3057, 1486, 1459, 1448, 1435, 1383, 1252, 1143, 1113, 1073, 1025, 975, 958, 917, 763, 716, 692, 661, 617, 570, 512, 491 cm^{-1} .

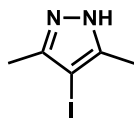


4-Jód-3,5-di-*p*-tolil-1*H*-pirazol (322b) 25 ml-es egynyakú gömblombikba bemérjük a jódot (507 mg, 2 mmol) és mágneses kevertetés közben 40 ml diklórmétánban oldjuk. Majd hozzáadjuk a feniljodónium diacetátot (644 mg, 2 mmol) és fél órán át kevertetjük szobahőn a lila oldatot, ezután hozzáadjuk a difenilpirazolt (880 mg, 4 mmol) a reakcióelegyhez és további 15 percig kevertetjük. Az oldószert rotációs vákuumdesztillálón eltávolítjuk és a maradékot etanolból átkristályosítjuk. Fehér kristályos anyag (381 mg; 1,01 mmol; kitermelés: 73%) Op.: 149-150 °C. ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 11,68 (s; 1H); 7,46 (d; J = 7,7 Hz; 4H); 7,13 (d; J = 7,6 Hz; 4H); 2,39 (s; 6H) ppm. ^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3) δ 149,63; 138,51; 129,12; 128,43; 128,15; 58,46; 21,47 ppm. MS (EI, 70 eV): m/z (% relatív intenzitás, ion): 374 (100, $[M^+]$), 247 (5), 219 (10), 202 (20), 187 (10), 130 (15), 77 (10). IR (ATR) ν_{\max} 3211, 1499, 1437, 1375, 1245, 1185, 1103, 1018, 974, 954, 819, 800, 755, 725, 717, 663, 646, 638, 634, 560, 513, 496, 430 cm^{-1} . HRMS számolt $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{IN}_2$ $[M+H]^+$ 375,0358 mért 375,0362

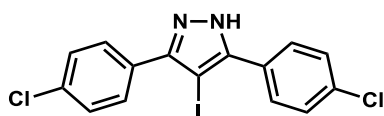


4-Jód-1*H*-pirazol(322c)³¹³ 10 ml-es egynyakú gömblombikba bemérjük az pirazolt (340 mg; 5,0 mmol) és a lombikot szeptummal lezárva leargonozzuk, majd 5 ml etilacetátban oldjuk a pirazolt és az oldatba fecskendezzük a jódmonokloridot (376 μl ; 7,5 mmol). 25-30°C-os ultrahangos rázófürdőn 15 percig rázatjuk az elegyet. A reakció lejátszódásának ellenőrzése után (GC, VRK) választótölcsérben 3 \times 5 ml telített $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ oldattal extraháljuk és a szerves fázist magnéziumsulfáton szárítjuk, szűrjük, bepároljuk. (További tisztítást nem igényelt.) Fehér szilárd anyag (594 mg; 3,06 mmol; kitermelés: 61%) Op.: 101-105 °C, (Lit.: 136-138 °C, 105-107 °C). ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 11,39 (s; 1H); 7,64 (s; 2H) ppm. ^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3) δ 138,89; 56,70 ppm. MS (EI, 70 eV): m/z (% relatív intenzitás, ion): 194 (100, $[M^+]$), 165 (5), 139 (10), 127 (30), 67 (15). IR (ATR) ν_{\max} 3113, 3034, 2897, 2840,

2780, 1622, 1525, 1473, 1447, 1364, 1321, 1260, 1176, 1141, 1030, 952, 934, 869, 803, 653, 648 cm⁻¹.



4-Jód-3,5-dimetil-1H-pirazol (322d)³¹⁴ 100 ml-es egynyakú gömblombikba bemérjük az 1,3-dimetil-pirazolt (961 mg; 10,0 mmol) és a lombikot szeptummal lezárva leargonozzuk, majd 50 ml etilacetátban oldjuk a pirazolt és az oldatba fecskendezzük a jódmonokloridot (751 µl; 15,0 mmol). 25-30 °C-os ultrahangos rázófürdőn 15 percig rázatjuk az elegyet. A reakció lejátszódásának ellenőrzése után (GC, VRK) választótölcsérben 3 × 50 ml telített Na₂S₂O₃ oldattal extraháljuk és a szerves fázist magnéziumsulfáton szárítjuk, szűrjük, bepároljuk. (További tisztítást nem igényelt.) Halványsárgás fehér kristályos anyag (2,117 g; 9,53 mmol; kitermelés: 95%) Op.: 130-133 °C, (Lit.: 134-136 °C). ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 9,31 (s; 1H); 2,27 (s, 6H) ppm. ¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃) δ 146,17; 62,52; 12,76 ppm. MS (EI, 70 eV): *m/z* (% relatív intenzitás, ion): 222 (100, [M⁺]), 127 (20), 95 (20), 65 (20). IR (ATR) *v*_{max} 3163, 3067, 3027, 2958, 2918, 2828, 2724, 2603, 1576, 1463, 1411, 1305, 1164, 1077, 1033, 1003, 864, 764, 593, 454 cm⁻¹.



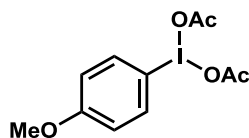
4-Jód-3,5-bisz-(4-klorfenil)-1H-pirazol (322e) 10 ml-es egynyakú gömblombikba bemérjük az 3,5-bisz-(4-klorfenil)-1H-pirazolt (186 mg; 0,64 mmol) és a lombikot szeptummal lezárva gázterét argonra cseréljük, majd 7 ml etilacetátban oldjuk a pirazolt és az oldatba fecskendezzük a jódmonokloridot (48,3 µl; 0,965 mmol). Az elegyet 25-30 °C-os ultrahangos rázófürdőn 15 percig rázatjuk. A reakció lejátszódása után (GC, VRK) választótölcsérben 3 × 50 ml telített Na₂S₂O₃ oldattal extraháljuk és a szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, bepároljuk. (További tisztítást nem igényelt.) Fehér kristályos anyag (190 mg; 0,46 mmol; kitermelés: 72%) Op.: 189-192 °C. ¹H NMR (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,83 (s; 1H); 7,82 (d; *J* = 8,3 Hz; 2H); 7,73 (d; *J* = 8,4 Hz; 2H); 7,63 (d; *J* = 8,4 Hz; 2H); 7,55 (d; *J* = 8,4 Hz; 2H) ppm. ¹³C NMR (63 MHz, DMSO-*d*₆) δ 130,29; 129,97; 129,03; 128,58; 127,01; 59,44 ppm. MS (EI, 70 eV): *m/z* (% relatív intenzitás, ion): 415 (70), 413 (100, [M⁺]), 288 (5), 281 (10), 259 (20), 223 (20), 210 (25), 187 (30), 150 (15), 123 (10), 75 (10). IR (ATR) *v*_{max} 3180, 2925, 1735, 1598, 1506, 1487, 1428, 1375, 1352, 1299, 1282, 1245, 1202, 1141, 1116, 1093, 1059,

1011, 976, 958, 831, 796, 772, 750, 727, 718, 693, 663, 629, 583, 552, 539 cm^{-1} . HRMS számolt $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{IN}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 414,9266 mért 414,9276

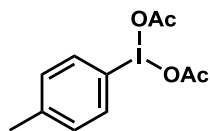
6.2.2.3. Diariljodóniumsók előállítása

6.2.2.3.1. Aril-iodóniumdiacetátok előállítása

10 ml-es egynyakú gömblombikba bemérjük a szilárd anyagokat: NaIO_4 (1,10 g; 5,15 mmol), NaOAc (0,902 g; 11,0 mmol). Majd a keverőbabával ellátott lombik tartalmát mágneses 7,5 ml ecetsav és 0,75 ml ecetsavanhidrid elegyével szuszpendáljuk és szobahőn történő kevertetés közben hozzá adjuk a megfelelő aril-jodidot. Ezután 120 °C olajfürdőn refluxoltatjuk az elegyet két órán át, majd hagyjuk visszahűlni szobahőre és 25 ml vízhez öntjük a lombik tartalmát. A kiváló kristályokat üvegszűrőn szűrjük és kétszer 5 ml 10%-os ecetsavval mossuk és levegőn szárítjuk. A szűrletet diklórmetánnal extraháljuk és a szerves fázisból az oldószert rotációs vákuumbepárlón eltávolítjuk. A keletkezett terméket, egy kevés hexánnal kikristályosítjuk, majd üvegszűrőre vesszük és a kristályokat hexánnal mosva, majd vákuumban szárítva, megkapjuk a kívánt ariljodónium diacetátot.

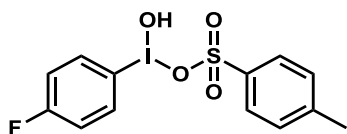


4-Diacetoxijódanizol(303a)³¹⁵ Fehér kristályos anyag (1,541 g; 0,944 mmol; kitermelés: 88%) Op.: 78-81 °C, (Lit.: 93-96 °C). ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 8,01 (d; J = 9,0 Hz; 1H); 6,96 (d; J = 9,0 Hz; 1H); 3,86 (s; 2H); 1,99 (s; 3H) ppm. ^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3) δ 176,51; 162,30; 137,25; 116,78; 111,82; 55,72; 20,50 ppm. IR (ATR) ν_{max} 1629, 1582, 1571, 1487, 1358, 1291, 1254, 1189 cm^{-1} .

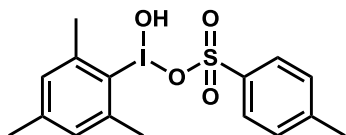


4-diacetoxijódtoluol (303b)³¹⁵ Fehér kristályos anyag (707,2 mg; 2,10 mmol; kitermelés: 42%) Op.: 105-107 °C, (Lit.: 104-105 °C). ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 7,95 (d; J = 8,4 Hz; 2H); 7,27 (d; J = 8,3 Hz; 2H); 2,42 (s; 3H); 1,97 (s; 6H) ppm. ^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3) δ 176,76; 143,06; 135,36; 132,13; 118,71; 21,92; 20,76 ppm. IR (ATR), 1639, 1582, 1482, 1363, 1288, 1256, 1190 cm^{-1} .

6.2.2.3.2. Hidroxi(toziloxi)jódarilok (Koser-reagensek) előállítása

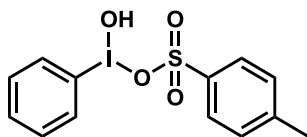


1-Fluoro-4-[hidroxi(toziloxi)jód]benzol (195a)³¹⁶ 50 ml-es egynyakú gömblombikban 30 ml kloroformban mágneses kevertetés közben oldjuk a 4-fluoro-jódbenzolt (250 μ l, 2,168 mmol) és szobahőn kevertetve apránként az oldatba szórjuk a *m*-klórperbenzoesavat (*m*-CPBA; 70% max.; 588 mg; 2,385 mmol). A keletkezett halvány-sárgás oldathoz adjuk a *p*-toluolszulfonsav monohidrátot (453 mg; 2,385 mmol) és a reakcióelegyet 40 °C-os olajfürdőben 1 órán át kevertetjük, majd hagyjuk szobahőre hűlni. A kivált kristályokat üvegszűrőn szűrjük, 3 \times 50 ml éterrel mossuk, vákuumban szárítjuk. Fehér kristályos anyag (425,3 mg; 1,04 mmol; kitermelés: 48%); Op.: 112-115 °C (Lit.: 145-146 °C). ¹H NMR (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,81 (s; 1H); 8,29 (dd; *J* = 8,4; 5,2 Hz; 1H); 7,46 (t; *J* = 8,4 Hz; 2H); 7,12 (d; *J* = 7,8 Hz; 1H); 2,29 (s; 2H) ppm. ¹³C NMR (63 MHz, DMSO-*d*₆) δ 164,01 (d; *J* = 251,7 Hz); 145,33; 137,88; 137,76 (d; *J* = 9,2 Hz); 128,16; 125,53; 118,27 (d; *J* = 3,3 Hz) 20,82 ppm. IR (ATR) ν_{\max} 3256, 3089, 1701, 1654, 1599, 1591, 1574, 1480, 1455, 1398, 1227, 1151, 1105, 1090, 1033, 1025, 1004, 991, 831, 825, 813, 708, 679, 636, 617, 590, 580, 566, 557, 508, 415 cm⁻¹.

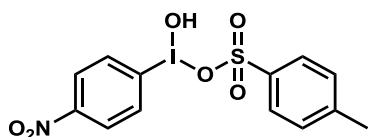


1,3,5-Trimetilfenil-4-[hidroxi(toziloxi)jód]benzol (195b)³¹⁷ 50 ml-es egynyakú gömblombikban 20 ml diklórmétánban mágneses kevertetés közben oldjuk a jódot (507,6 mg; 2,0 mmol) és a sötétlila oldatba bemérjük a mezitilént (556 μ l; 4,0 mmol), majd a *m*-klórperbenzoesavat (*m*-CPBA: 70% max.; 1,479 g; 6,0 mmol) és a *p*-toluolszulfonsav monohidrátot (761 mg, 4.0 mmol). Egy órán át kevertetjük szobahőn, majd a sárgára és csapadékosná vált reakcióelegyet bepároljuk. A maradékhoz 20 ml étert adunk, 30 percig kevertetjük és egy éjszakán át fagyasztóban tároljuk. Az éter alatt kivált olajat eldörzsölve a kivált kivált kristályokat üvegszűrőn hidegen szűrjük, éterrel mossuk, vákuumban szárítjuk. Fehér kristályos anyag (1,173 g; 2,70 mmol; kitermelés: 67,5%) Op.: 105-152 °C (Lit.: 104-105 °C). ¹H NMR (250 MHz, D₃COD) δ 7,59 (d; *J* = 8,0 Hz; 1H); 7,27 (s; 1H); 7,19 (d; *J* = 8,0 Hz; 1H); 2,71 (s; 3H); 2,40 (s; 2H); 2,36 (s; 1H) ppm. ¹³C NMR (63 MHz, D₃COD) δ 147,38; 144,13; 142,91; 141,87; 130,56; 129,79; 126,87; 26,67; 21,32; 21,28 ppm. IR (ATR)

ν_{\max} 3142, 3021, 2981, 2919, 1453, 1379, 1230, 1140, 1103, 1028, 1005, 998, 950, 854, 820, 814, 682, 580, 562 cm^{-1} .

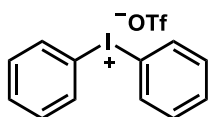


[Hidroxi-(4-toziloxi)jód]-benzol (195c)³¹⁸ 10 ml-es egynyakú gömblombikban 7,2 ml kloroformban mágneses kevertetés közben oldjuk a jódbenzolt (0,8 ml; 7,149 mmol) és a *p*-toluolszulfonsav monohidrátot (1,496 g; 7,684 mmol), majd a *m*-klórperbenzoesavat (*m*-CPBA: 70% max.; 1,894 g; 7,684 mmol). A lombikot szeptummal lezárjuk és leargonozzuk, majd két órán át szobahőn kevertetjük és 36 ml étert adunk az elegyhez és a kivált kristályokat szűrjük és éterrel mossuk. Fehér kristályos anyag (2,644 g; 6,74 mmol; kitermelés: 94,3%). Op.: 134-136 °C (Lit. 135-138 °C). ¹H NMR (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,21 (d; *J* = 7,4 Hz; 2H); 7,65 (dd; *J* = 17,4; 7,2 Hz; 3H); 7,48 (d; *J* = 7,8 Hz; 2H); 7,12 (d; *J* = 7,8 Hz; 2H); 2,29 (s; 3H) ppm. ¹³C NMR (63 MHz, DMSO-*d*₆) δ 145,27; 137,93; 134,54; 132,42; 131,16; 128,18; 125,54; 123,59; 20,83 ppm. IR (ATR) ν_{\max} 3088, 2448, 1597, 1493, 1439, 1226, 1143, 1102, 1063, 1022, 1008 986, 851, 811, 742, 706, 679, 594, 555, 458 cm^{-1} .

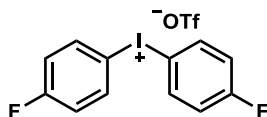


[Hidroxi-(4-toziloxi)jód]-4-nitrobenzol (195d)²⁵⁰ 10 ml-es egynyakú gömblombikba bemérjük a *m*-CPBA-t (*m*-CPBA: 70% max.; 850 mg; 3,45 mmol) és 9 ml kloroformban oldjuk mágneses kevertetés közben. Hozzá adjuk a 4-jód-nitrobenzolt (762 mg; 3,06 mmol) majd a *p*-toluolszulfonsav monohidrátot (628 mg; 3,30 mmol) A lombikra visszafolyós hűtőt teszünk és 60 °C-os olajfürdőn két órán át melegítjük, majd szobahőre hűtjük és az oldószert bepároljuk. A kapott anyagot éterrel eldörzsöljük és egy éjszakára fagyastóba tesszük. A kristályos terméket üvegszűrőn hidegen szűrjük, éterrel mossuk, vákuumban szárítjuk. Krémfehér kristályos anyag (940 mg, 2,64 mmol; kitermelés: 86%), Op 135-138 °C (Lit.: 157-160 °C, 149-152 °C). ¹H NMR (250 MHz, CD₃OD) δ 8,45 (d; *J* = 8,8 Hz; 1H); 8,34 (d; *J* = 8,9 Hz; 1H); 7,58 (d; *J* = 8,0 Hz; 1H); 7,17 (d; *J* = 7,9 Hz; 1H); 2,32 (s; 2H) ppm. ¹³C NMR (63 MHz, CD₃OD) δ 151,58; 142,45; 142,16; 137,46; 129,85; 127,45; 127,05; 126,87; 21,20 ppm. IR (ATR) ν_{\max} 2980, 2476, 1601, 1530, 1492, 1466, 1350, 1311, 1203, 1182, 1142, 1113, 1100, 1050, 1034, 1024, 996, 848, 842, 827, 814, 734, 707, 677, 607, 562, 550 cm^{-1} .

6.2.2.3.3. Szimmetrikus jodóniumsók előállítása elemi jóddal

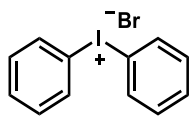


Difeniljodónium triflát (305q)¹⁷⁵ 50 ml-es egynyakú gömb lombikba bemérjük a jódot (1,218 g; 4,8 mmol) és 40 ml diklórmétánban oldjuk. Feloldódás után, mágneses kevertetés közben a sötétlila oldathoz adjuk a *m*-CPBA-t (*m*-CPBA: 70% max.; 3,072 g; 17,8 mmol) és a benzolt (1,76 ml; 19,68 mmol) majd az oldatot 0 °C-ra hűtjük. Lehűlés után becsepegtetjük a TfOH-t (1,64 ml; 18,69 mmol) ezután a lombikot szeptummal lezárva 80 °C-os olajfürdőn 10 percig kevertetjük és visszahűtjük szobahőre, ez követően az oldószert rotációs vákuumbepárlóval eltávolítjuk. a maradékhoz 40 ml étert adunk és 10 percig szobahőn kevertetjük az elegyet. A kivált kristályos terméket üvegszűrőn szűrjük, 3 × 10 ml hideg éterrel mossuk, vákuumban szárítjuk. Törtfehér kristályos anyag (1,531 g; 3,58 mmol; kitermelés: 75%). Op.: 170-176 °C, (Lit.: 172-174 °C, 176-177 °C, 177-178 °C, 177-180 °C). ¹H NMR (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.25 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.67 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.53 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H) ppm. ¹³C NMR (63 MHz, DMSO-*d*₆) δ 135,20; 132,09; 131,79; 116,53 ppm. IR (ATR) ν_{\max} 3086, 3063, 1564, 1471, 1443, 1267, 1243, 1219, 1168, 1023, 987, 912, 758, 743, 728, 676, 649, 633, 573, 514, 462, 436 cm⁻¹.



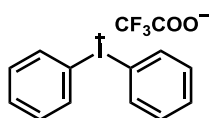
bisz(4-Fluorfenil)jodónium triflát (305r)¹⁷⁶ 25 ml-es egynyakú gömb lombikba bemérjük a jódot (0,609 g; 2,4 mmol) és 20 ml diklórmétánban oldjuk. Feloldódás után, mágneses kevertetés közben a sötétlila oldathoz adjuk a *m*-klórperbenzoesavat (*m*-CPBA: 70% max.; 2,367 g; 9,6 mmol) és a fluorbenzolt (2,252 ml; 24,0 mmol) majd az oldatot 0 °C-ra hűtjük. Lehűlés után becsepegtetjük a trifluormetánszulfonsavat (0,807 ml; 9,2 mmol) és 12 órán át szobahőn kevertetjük, majd az oldószert rotációs vákuumbepárlóval eltávolítjuk. a maradékhoz 20 ml étert adunk és 10 percig szobahőn kevertetjük az elegyet. A kivált kristályos terméket üvegszűrőn szűrjük, 3 × 5 ml hideg éterrel mossuk, vákuumban szárítjuk. Törtfehér kristályos anyag (0,7943 g; 1,70 mmol; kitermelés: 71%). Op.: 165-171 °C, (Lit.: 101 °C (bomlik), 167-168 °C). ¹H NMR (250 MHz, D₃COD) δ 8,31-8,14 (m; 4H); 7,37-7,21 (m; 4H) ppm. ¹³C NMR (63 MHz, D₃COD) δ 166,32 (d, *J* = 254,2 Hz); 139,18 (d, *J* = 9,2 Hz); 121,66 (q, *J* = 318,6 Hz); 120,52 (d, *J* = 23,3 Hz); 110,07 ppm. ¹⁹F NMR (235 MHz, CDCl₃) δ -78,48 (s); -

104,04 (s) ppm. ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 8,09-7,97 (m; 1H); 7,13 (ddd; $J = 12,5; 5,1; 2,8$ Hz; 1H) ppm. IR (ATR) ν_{max} 3096, 3059, 1594, 1268, 1162, 1025 cm^{-1} .



Difeniljodónium bromid (305p)³¹⁹ 50 ml-es egynyakú gömblombikba bemérünk 20 ml tömény kénsavat és mágneses kevertetés közben elporított jódot (1,442 g; 5,68 mmol) és NaIO_4 -ot (1,839 g; 8,6 mmol) szuszpendálunk benne. A lombik tratalmát 70-75 °C-os olajfürdön 1 órán át intenzíven kevertetjük, ez alatt a sötétbarna elegyben sárga $(\text{IO})_2\text{SO}_4$ (kb. 10 mmol) szuszpenzió keletkezik. A szuszpenziót jeges vízzel visszahűtjük szobahőre és kevertetés közben lassan hozzácepegtetünk ecetsavanhidridet (12 ml), majd benzolt (4,65 ml; 52,0 mmol). Ezután két órán át szobahőn, majd egy órán át 55 °C-os olajfürdön kevertetjük a szuszpenziót. Ezt követően kevertetés közben 600 g jeges-vízre öntjük a lombik tartalmát és Büchner-tölcséren megszűrjük a kevés szilárd anyagtól, majd 4×100 ml éterrel extraháljuk a vizes oldatot. Az éteres fázisokat előntjük és a vizes fázishoz gyors kevertetés közben hozzáöntünk 4 g (33,6 mmol) kálium-bromid 20 ml vízzel készült oldatát és további egy órán át kevertetjük az átlátszó sárga oldatot, mely ez idő alatt csapadékossá válik. A kivált kristályokat üvegszűrőn szűrjük, hideg vízzel savmentesre mossuk, vákuumban szárítjuk. A keletkezett jodóniumsó etanolból átkristályosítható. Drapp kristályos anyag (3,160 g; 8,75 mmol kitermelés: 77%). Op.: 160-164 °C, (Lit.: 228-229 (EtOH), 208-209, 210, 234-235, 246-247 °C). ^1H NMR (250 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,21 (m; 4H); 7,50 (m; 6H) ppm, ^{13}C NMR (63 MHz; $\text{DMSO}-d_6$) δ 134,92; 131,37; 119,78 ppm. IR (ATR) ν_{max} 3044, 1562, 1468, 1437, 1368, 1322, 1173, 1157, 1099, 1041, 1010, 985, 907, 853, 834, 807, 734, 677, 646, 608 cm^{-1} .

6.2.2.3.4. Diariljodónium trifluoracetát előállítás

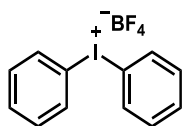


Difeniljodónium trifluoracetát (305s)¹⁷² 25 ml-es egynyakú gömblombikba bemérünk 18 ml trifluorecetsavat és 4 ml diklórmétánt és mágneses kevertetés közben oldjuk benne a benzolt (539 μl ; 6,03 mmol) és a jódbenzolt (225 μl ; 2,01 mmol), majd 36-38 °C-ra melegítjük az elegyet. 10 perc alatt apránként káliumperoxodiszulfátot (2,173 g; 8,04 mmol) adunk az elegyhez és addig kevertetjük ezen a hőmérsékleten, amíg a jódbenzol VRK alapján el nem reagál (28 óra). Ezután 20 ml vizet adunk a reakcióelegyhez és a kivált anyagot szűrjük, 20 ml

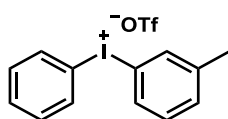
diklórmétánnal mossuk, majd a szűrletet 3×20 ml diklórmétánnal extraháljuk és a szerves fázist vízmentes Na_2SO_4 -on szárítjuk, szűrjük, vákuumbepároljuk. Törtfehlér kristályos anyag (0,0124 g; 0,03 mmol; kitermelés: 1,6%) ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 7,94 (d; $J = 7,0$ Hz; 1H); 7,54 (d; $J = 6,6$ Hz; 1H); 7,42 (d; $J = 6,9$ Hz; 1H) ppm.

6.2.2.3.5. Diariljodóniumsók előállítása arilboronsavak segítségével

25 ml-es egynyakú gömblombikba bemérjük a *m*-CPBA-t (*m*-CPBA: 70% max.; 740 mg, 3,0 mmol) és 10 ml diklórmétánban oldjuk, majd hozzáadjuk a jódbenzolt (310 μl ; 2,7 mmol) és mágneses kevertetés közben szobahőn hozzácepegtetjük a bór-trifluorid-éterátot (850 μl ; 6,8 mmol). A sárgává váló oldatot 30 percig kevertetjük szobahőn, ezután 0°C -ra hűtjük és hozzáadjuk a kiválasztott boronsavat (3,0 mmol), kevertetés közben hagyjuk felmelegedni szobahőre az elegye és ezen a hőmérsékletek kevertetjük még további 15 percen keresztül. Ha a keletkezett jodóniumsó anionját lek kívánjuk cserélni triflát anionra, akkor a szobahőn keveredő reakcióelegybe becsepegtetjük a számított mennyiségű trifluormetánszulfonsavat (240 μl ; 2,75 mmol) és tovább 15 percen át kevertetjük. A kész reakcióelegyet 6 g VRK-s szilikagélből készített szilikapadra vesszük és 60 ml diklórmétánnal, majd 120 ml DCM/MeOH 20:1 eleggyel eluáljuk. Az utóbbi frakciót bepároljuk és a maradékot 10 ml éterrel eldörzsölve kikristályosítjuk és még 15 percig kevertetjük szobahőn. Az étert dekantáljuk és üvegszűrőn a kristályokat még 2×10 ml éterrel mossuk, vákuumban szárítjuk.

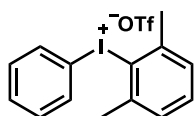


Difeniljodónium tetrafluoroborát (305f)¹⁸⁰ Fehér kristályos anyag (544 mg; 1,48 mmol; kitermelés: 55%). Op.: $134\text{--}145^\circ\text{C}$, (Lit.: $132\text{--}134^\circ\text{C}$, $136\text{--}137^\circ\text{C}$). $R_f = 0.16$ (DCM-MeOH, 10:1), ^1H NMR (250 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,26 (d; $J = 8,0$ Hz; 1H); 7,67 (t; $J = 7,0$ Hz; 1H); 7,54 (t; $J = 7,6$ Hz; 1H) ppm. ^{13}C NMR (63 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 135,17; 132,07; 131,78; 116,50 ppm. IR (ATR) ν_{max} 1653, 1606, 1590, 1562, 1511, 1411, 1328, 1307, 1286, 1223, 1201, 1180, 1114, 1027, 1014, 993, 955, 896, 851, 827, 810, 791, 732, 711, 678, 666, 641, 635, 601 cm^{-1} .

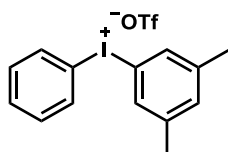


3-Tolil(fenil)jodónium triflát (305i)¹⁸⁰ Fehér kristályos anyag (210 mg; 0,47 mmol; kitermelés: 18%). Op.: $139\text{--}147^\circ\text{C}$, (Lit. $151\text{--}153^\circ\text{C}$). $R_f = 0.15$ (DCM-MeOH, 10:1), ^1H

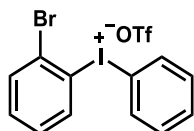
NMR (250 MHz, DMSO- d_6) δ 8,23 (d; J = 7,9 Hz; 1H); 8,11 (s; 1H); 8,05 (d; J = 7,7 Hz; 1H); 7,67 (t; J = 7,1 Hz; 1H); 7,63 – 7,34 (m; 2H) 2,34 (s; 1H) ppm. ^{13}C NMR (63 MHz, DMSO- d_6) δ 141,79; 135,31; 135,11; 132,72; 132,23; 132,01; 131,74; 131,44; 121,99 (q, J = 316,6 Hz); 116,35; 116,24; 20,73 ppm. IR (ATR) ν_{max} 1597, 1558, 1470, 1442, 1267, 1242, 1219, 1189, 1165, 1092, 1060, 1041, 1023, 990, 914, 816, 769, 758, 740, 679, 674, 650, 634, 606 cm^{-1} .



2,6-Dimetilfenil(fenil)jodónium triflát (305g)¹⁸⁰ Fehér kristályos anyag (358 mg, 0.78 mmol, kitermelés: 31%). Op.: 152-158 °C, (Lit. 137-138 °C). R_f = 0,15 (DCM-MeOH, 10:1), ^1H NMR (250 MHz, DMSO- d_6) δ 8,01 (d; J = 7,7 Hz; 2H); 7,65 (t; J = 7,3 Hz; 1H); 7,58 – 7,46 (m; 3H); 7,40 (d; J = 7,1 Hz; 2H); 2,65 (s; 6H) ppm. ^{13}C NMR (63 MHz, DMSO- d_6) δ 141,76; 134,67; 132,84; 131,92; 129,13; 126,22; 114,37; 26,52 ppm. IR (ATR) ν_{max} 3477, 1642, 1564, 1469, 1459, 1444, 1385, 1258, 1239, 1220, 1177, 1160, 1063, 1024, 990, 975, 910, 796, 757, 735, 693, 674, 651, 634, 572, 550, 514, 490, 446, 424 cm^{-1} .



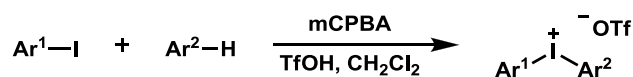
3,5-Dimetilfenil(fenil)jodónium triflát (305h) Fehér kristályos anyag (305 mg, 0.66 mmol, kitermelés: 27%). Op.: 147-151 °C, R_f = 0,15 (DCM-MeOH, 10:1), ^1H NMR (250 MHz, DMSO- d_6) δ 8,21 (d; J = 7,5 Hz; 2H); 7,90 (s; 2H); 7,66 (t; J = 7,4 Hz; 1H); 7,52 (t; J = 7,6 Hz; 2H); 7,29 (s; 1H); 2,29 (s; 6H) ppm. ^{13}C NMR (63 MHz, DMSO- d_6) δ 141,40; 135,05; 133,46; 132,42; 131,95; 131,70; 120,04 (q, J = 299,5 Hz); 116,18; 115,97; 20,60 ppm. IR (ATR) ν_{max} 3462, 1602, 1560, 1472, 1444, 1305, 1268, 1239, 1222, 1201, 1171, 1043, 1024, 990, 842, 778, 758, 741, 731, 672, 647, 635, 607, 591, 573, 543, 514, 486, 468, 447, 436 cm^{-1} . HRMS számolt $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{I}$ $[\text{M-OTf}]^+$ 309,0140 mért 309,0149



2-Dromofenil-feniljodónium triflát (305j)¹⁸⁰ Fehér kristályos anyag (0,540 g; 1,06 mmol; kitermelés: 39%). Op.: 188-191 °C. R_f = 0,15 (DCM-MeOH, 10:1), ^1H NMR (250 MHz, DMSO- d_6) δ 8,55 (d; J = 6,9 Hz; 1H); 8,20 (d; J = 7,9 Hz; 2H); 7,96 (d; J = 7,7 Hz; 1H); 7,68 (t; J = 7,3 Hz; 1H); 7,63 – 7,47 (m; 4H) ppm. ^{13}C NMR (63 MHz, DMSO- d_6) δ 139,06;

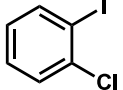

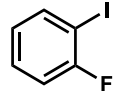

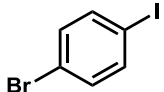

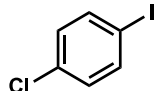

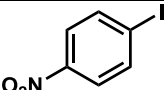

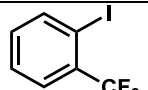

135,08; 134,67; 133,72; 132,37; 132,01; 130,76; 127,01; 122,61; 120,73 (q, $J = 322,4$ Hz); 117,05 ppm. IR (ATR) ν_{\max} 3085, 3058, 1567, 1469, 1455, 1442, 1428, 1265, 1244, 1220, 1165, 1125, 1106, 1094, 1065, 1023, 1008, 996, 987, 952, 924, 758, 750, 744, 692, 679, 652, 636, 606, 572 cm^{-1} .

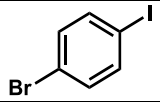
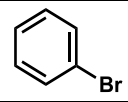
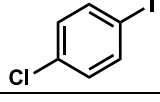
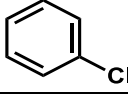
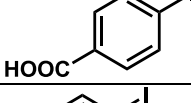
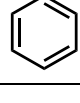
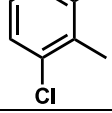
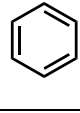
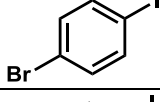
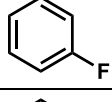
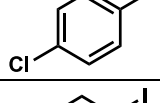
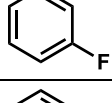
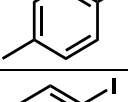
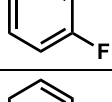
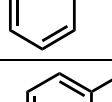
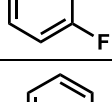
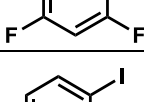
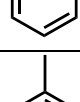
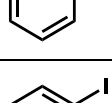
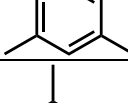
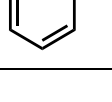
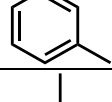
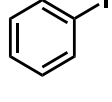
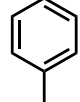
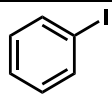
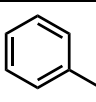
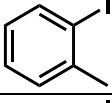
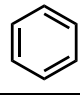
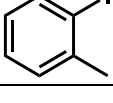
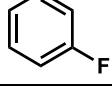
6.2.2.3.6. Diariljódónium triflátok előállítása egy-üst reakcióval

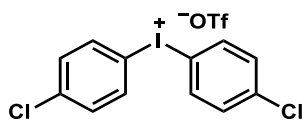


124. ábra Diariljódónium triflátok előállítása

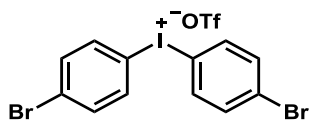
Egynyakú gömblombikba bemérjük a *m*-CPBA-t (70% max.), oldjuk diklórmetánban és mágneses kevertetés közben hozzá adjuk az aromás jódvegyületet, majd ezt követően a lombikot 0 °C-ra hűtjük és 5 perc alatt becsepegtetjük a TfOH-t. Ezután a táblázatban leírt hőmérsékleten és ideig kevertetjük a reakcióelegyet, majd a reakcióidő letelte után szárazra pároljuk. A diklórmetánnal megegyező térfogatú dietil-éterrel szuszpendálva a maradékot, a táblázatban leírt ideig és hőfokon kevertetjük vagy tároljuk (-20 °C-os fagyasztó) az elegyet, majd a kivált kristályokat hidegen szűrjük és kevés hideg éterrel mosva vákuumban szárítjuk. ^[a] Ha szükséges, etilacetátból átkristályosítjuk.

sor	Ar ¹ I		Ar ² H		m-CPBA	DCM	TfOH	kevertetés		éter	kevertetés/tárolás		term
		g μl mmol		g μl mmol	g mmol ekv.	ml	ml mmol ekv.	T	t	ml	T	t	
1		305 2,5		246 2,75	0,678 2,75 1,1	10	0,263 3,0 1,2	rt	2	10	rt	10p	305o
2		220 1,886		185 2,074	0,511 2,074 1,1	10	0,199 2,263 1,2	rt	2	10	rt	10p	305t
3		806 2,849		277 3,10	0,772 3,134 1,1	10	0,75 8,547 3	rt	22 h	10	rt	10	305u
4		679 2,849		277 3,10	0,772 3,134 1,1	10	0,75 8,547 3	rt	17 h	10	rt	10	305v
5		289 1,162		113 1,266	0,772 3,134 2,7	5	0,20 2,277 1,96	80	15 h	5	rt	10p	305w
6		400 2,848		280 3,133	0,772 3,133 1,1	10	0,3 3,418 1,2	rt	2	10	rt	10p	305y

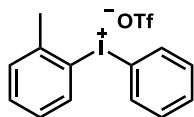
7		0,566 2,0		232 2,2	0,542 2,2 1,1	17	0,527 6,0 3	rt	24h	7	rt	10p	305z
8		3,56 15,0		1368 13,5	3,70 15 1,1	80	3,547 40,2 3	rt	19 h	10	-20	on	305aa
9		706 2,849		288 3,22	0,794 3,22 1,13	10	0,5 5,698 2	0	1	10	rt	10p	305ab
10		349 2,5		246 2,75	0,678 2,75 1,1	10	0,263 3,0 1,2	rt	2	10	rt	10p	305ad
11		403 1,424		145 1,55	0,382 1,55 1,09	10	0,375 4,272 3	rt	24h	10	rt	10p	305ae
12		339 1,424		145 1,55	0,382 1,55 1,09	10	0,375 4,272 3	rt	24h	10	rt	10p	305af
13		621 2,849		302 3,22	0,794 3,22 1,13	10	0,50 5,698 2	rt	1 h	10	rt	10p	305ag
14		319 2,849		302 3,22	0,794 3,22 1,13	10	0,75 8,547 3	rt	1	10	rt	10	305ah
15		341 2,848		280 3,133	0,772 3,133 1,1	10	0,3 3,418 1,2	rt	2	10	rt	10p	305ai
16		1000 9,0		1400 10	2,465 10 1,1	35	0,95 11 1,2	rt	2	1	-20	on	305aj
17		280 2,5		307 2,5	0,616 2,5 1	10	0,44 5,0 2	0	2 h	1-2	rt	10	305ak
18		280 2,5		307 2,5	0,616 2,5 1	10	0,44 5,0 2	rt	5 h	1-2	rt	10	305al
19		260 2,323		270 2,532	0,624 2,532 1,09	10	0,40 4,554 1,96	0	10	1-2	rt	10	305am
20		318 2,5		233 2,5	0,616 2,5 1	10	0,44 5,0 2	rt	30p	1-2	rt	10p	305an
21		192 1,51		156 1,66	0,286 1,66 1,1	10	0,265 3,0 2	rt	24h	10	rt	10p	305av



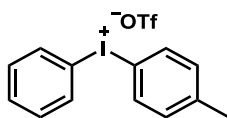
bisz(4-Klórfenil)jodónium triflát (305aa)¹⁷⁶ Fehér kristályos anyag (3.96 g, 7.93 mmol, kitermelés: 59%). Op.: 185-186 °C, (Lit.: 181-183 °C). ¹H NMR (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,26 (d; *J* = 8,7 Hz; 1H); 7,62 (d; *J* = 8,7 Hz; 1H) ppm. ¹³C NMR (63 MHz, DMSO-*d*₆) δ 137,51; 137,01; 131,82; 114,7 ppm. IR (ATR) ν_{\max} 3089, 1265, 1184, 1163, 1049, 1019 cm⁻¹.



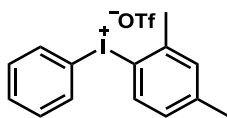
bisz(4-Brómfenil)jodónium triflát (305z)¹⁷⁶ Fehér kristályos anyag (996.5 mg, 1.70 mmol, kitermelés: 85%). Op.: 185-190 °C, (Lit.: 203 °C (bomlik)). ¹H NMR (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,17 (d; *J* = 8,6 Hz; 1H); 7,76 (d; *J* = 8,6 Hz; 1H) ppm. ¹³C NMR (63 MHz, DMSO-*d*₆) δ 137,05; 134,68; 126,34; 115,28 ppm. IR (ATR) ν_{\max} 3079, 1472, 1271, 1184, 1165, 1021 cm⁻¹.



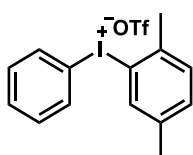
2-Tolil(fenil)jodónium triflát (305an)^{175,176} Törtfehér kristályos anyag (939 mg; 2,11 mmol; kitermelés: 85%) Op.: 162-166 °C, (Lit.: 162-164 °C). ¹H NMR (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,40 (d; *J* = 7,9 Hz; 1H); 8,21 (d; *J* = 7,9 Hz; 2H); 7,65 (t; *J* = 7,3 Hz; 1H); 7,60 – 7,45 (m; 6H); 7,32 (dd; *J* = 8,1; 3,1 Hz; 1H); 2,62 (s; 3H) ppm. ¹³C NMR (63 MHz, DMSO-*d*₆) δ 140,63; 137,12; 135,09; 132,90; 132,02; 131,85; 131,47; 129,33; 123,30; 121,42; 120,74 (q; *J* = 322,2 Hz); 118,18; 115,86; 25,03 ppm. IR (ATR) ν_{\max} 3079, 3056, 1469, 1457, 1443, 1266, 1247, 1220, 1161, 1065, 1025, 1000, 989, 984, 948, 924, 757, 751, 745, 680, 652, 634, 571 cm⁻¹.



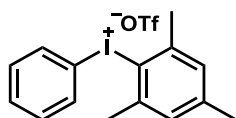
4-Tolil(fenil)jodónium triflát (305am)^{175,176} Törtfehér kristályos anyag (835 mg; 2,97 mmol; kitermelés: 99%) Op.: 122-126 °C, (Lit.: 120-121 °C, 122-125 °C). ¹H NMR (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,21 (d; *J* = 7,4 Hz; 1H); 8,12 (d; *J* = 8,3 Hz; 1H); 7,65 (t; *J* = 7,4 Hz; 1H); 7,51 (t; *J* = 7,6 Hz; 1H); 7,33 (d; *J* = 8,2 Hz; 1H); 2,33 (s; 1H) ppm. ¹³C NMR (63 MHz, DMSO-*d*₆) δ 142,71; 135,26; 135,11; 132,48; 132,07; 131,81; 120,75 (q; *J* = 322,3 Hz); 116,71; 112,94; 20,93 ppm. IR (ATR) ν_{\max} 3099, 3065, 2904, 1304, 1173, 1013 cm⁻¹.



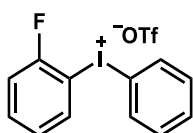
2,4-Xilil(fenil)jodónium triflát (305ak)²⁵⁵ Törtfehér kristályos anyag (790 mg; 1,72 mmol; kitermelés: 69%) Op.: 127-128 °C, (Lit. 128-129 °C). ¹H NMR (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,25 (d; *J* = 8,1 Hz; 1H); 8,17 (d; *J* = 7,4 Hz; 2H); 7,65 (t; *J* = 7,4 Hz; 1H); 7,51 (t; *J* = 7,6 Hz; 2H); 7,37 (s; 1H); 7,13 (d; *J* = 7,9 Hz; 1H); 2,56 (s; 3H); 2,31 (s; 3H) ppm. ¹³C NMR (63 MHz, DMSO-*d*₆) δ 143,30; 140,39; 137,00; 134,87; 132,05; 131,88; 131,76; 129,94; 117,71; 115,92; 24,79; 20,68 ppm. IR (ATR) ν_{\max} 3083, 3057, 1595, 1561, 1473, 1447, 1379, 1271, 1238, 1220, 1165, 1095, 1069, 1027, 998, 988, 921, 874, 842, 811, 758, 748, 719, 682, 653, 634, 572, 534, 515, 458, 436, 405 cm⁻¹.



2,5-Xilil(fenil)jodónium triflát (305al)¹⁷⁶ Törtfehér kristályos anyag (640 mg; 1,40 mmol; kitermelés: 56%) Op.: 127-128 °C. ¹H NMR (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,25 (s; 1H); 8,19 (d; *J* = 7,4 Hz; 2H); 7,66 (t; *J* = 7,4 Hz; 1H); 7,52 (t; *J* = 7,6 Hz; 2H); 7,43 (t; *J* = 6,1 Hz; 2H); 2,56 (s; 3H); 2,31 (s; 3H) ppm. ¹³C NMR (63 MHz, DMSO-*d*₆) δ 139,12; 137,37; 137,10; 135,00; 133,48; 131,95; 131,82; 131,02; 121,03; 115,62; 24,42; 20,02 ppm. IR (ATR) ν_{\max} 3055, 2990, 2931, 1580, 1560, 1492, 1472, 1458, 1444, 1384, 1268, 1238, 1222, 1162, 1067, 1023, 987, 928, 878, 842, 816, 759, 742, 680, 666, 650, 635, 572, 515, 455, 429 cm⁻¹.

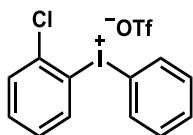


Fenil(mezitil)jodónium triflát (305aj)¹⁷⁶ Törtfehér kristályos anyag (3,028 g; 6,4 mmol; kitermelés: 71%) Op.: 138-141 °C, (Lit.: 138-140 °C). ¹H NMR (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,97 (d; *J* = 7,4 Hz; 2H); 7,64 (t; *J* = 7,4 Hz; 1H); 7,56 – 7,43 (m; 2H); 7,22 (s; 2H); 2,60 (s; 6H); 2,30 (s; 3H) ppm. ¹³C NMR (63 MHz, DMSO-*d*₆) δ 143,13; 141,57; 134,45; 131,88; 131,79; 129,78; 122,53; 114,47; 26,28; 20,49 ppm. IR (ATR) ν_{\max} 2917, 1581, 1474, 1381, 1246, 1157, 1025, 984, 741, 633 cm⁻¹.

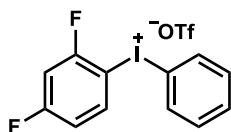


2-Fluorfenil(fenil)jodónium triflát (305t) Törtfehér kristályos anyag (438,2 mg; 0,98 mmol; kitermelés: 52%) Op.: 171-174 °C. ¹H NMR (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,50 – 8,34 (m; 1H);

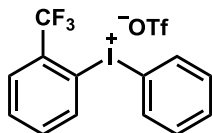
8,23 (d; $J = 7,6$ Hz; 2H); 7,82 – 7,47 (m; 5H); 7,43 – 7,32 (m; 1H) ppm. ^{13}C NMR (63 MHz, DMSO- d_6) δ 159,20 (d; $J = 249,3$ Hz); 137,15; 135,64 (d; $J = 8,0$ Hz); 135,16; 132,28; 131,96; 127,67 (d; $J = 3,2$ Hz); 120,71 (q; $J = 322,1$ Hz); 117,10; 116,81; 116,74; 103,82 (d; $J = 23,5$ Hz) ppm. IR (ATR) ν_{max} 3088, 3065, 1590, 1579, 1475, 1443, 1313, 1268, 1243, 1234, 1219, 1169, 1161, 1091, 1064, 1023, 990, 949, 924, 821, 774, 754, 745, 735, 678, 653, 634, 607, 574, 533, 514, 461 cm^{-1} .



2-Klórfenil(fenil)jodónium triflát (305o) Törtfehér kristályos anyag (672,9 mg; 1,45 mmol; kitermelés: 58%) Op.: 186-190 °C. ^1H NMR (250 MHz, DMSO- d_6) δ 8,60 – 8,53 (m; 1H); 8,22 (d; $J = 7,5$ Hz; 2H); 7,87 – 7,81 (m; 1H); 7,75 – 7,63 (m; 2H); 7,51 (ddd; $J = 12,8$; 9,5; 4,5 Hz; 3H) ppm. ^{13}C NMR (63 MHz, DMSO- d_6) δ 138,70; 135,89; 135,13; 134,67; 132,29; 131,94; 130,33; 130,27; 119,52; 116,84 ppm. IR (ATR) ν_{max} 3444, 3086, 3060, 1571, 1561, 1469, 1453, 1442, 1431, 1313, 1265, 1243, 1219, 1168, 1131, 1116, 1102, 1064, 1023, 1009, 1001, 988, 974, 952, 924, 865, 759, 750, 744, 720, 679, 652 cm^{-1} .

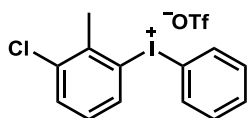


2,4-Difluorfenil(fenil)jodónium triflát (305ai) Törtfehér kristályos anyag (532,9 mg; 1,14 mmol; kitermelés: 40%) Op.: 150-152 °C. ^1H NMR (250 MHz, DMSO- d_6) δ 8,50 (dt; $J = 8,8$; 6,8 Hz; 1H); 8,23 (d; $J = 7,6$ Hz; 2H); 7,73 – 7,62 (m; 2H); 7,54 (t; $J = 7,6$ Hz; 2H); 7,35 (td; $J = 8,3$; 1,9 Hz; 1H) ppm. ^{13}C NMR (63 MHz, DMSO- d_6) 165,37 (d; $J = 254,5$ Hz); 138,61 (d; $J = 9,9$ Hz); 135,09; 132,34; 131,98; 120,70 (q; $J = 322,2$ Hz); 117,13; 115,29 (dd; $J = 22,7$, 3,0 Hz); 105,96 (t; $J = 27,4$ Hz); 99,10 (dd; $J = 24,3$, 3,9 Hz) ppm. IR (ATR) ν_{max} 3084, 3061, 1599, 1589, 1566, 1485, 1471, 1445, 1425, 1317, 1302, 1272, 1240, 1219, 1165, 1150, 1110, 1092, 1065, 1023, 989, 965, 932, 915, 857, 849, 831, 815, 759, 748, 735, 678 cm^{-1} . HRMS számolt $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{F}_2\text{I} [\text{M}-\text{OTf}]^+$ 316,9639 mért 316,9648

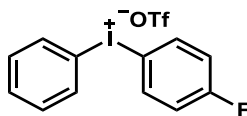


2-Trifluormetilfenil(fenil)jodónium triflát (305y) Törtfehér kristályos anyag (547,5 mg; 1,10 mmol; kitermelés: 39%) Op.: 168-172 °C. ^1H NMR (250 MHz, DMSO- d_6) δ 8,93 (d; $J =$

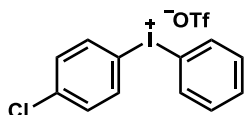
7,4 Hz; 1H); 8,20 (d; $J = 7,8$ Hz; 2H); 8,04 (d; $J = 7,3$ Hz; 1H); 7,91 (dd; $J = 14,6$; 7,6 Hz; 2H); 7,68 (t; $J = 7,4$ Hz; 1H); 7,54 (t; $J = 7,6$ Hz; 2H) ppm. ^{13}C NMR (63 MHz, DMSO- d_6) δ 140,09; 136,08; 134,84; 133,31; 132,36; 131,93; 129,57 (q, $J = 31,6$ Hz); 128,68 (q, $J = 5,7$ Hz); 122,78 (d, $J = 274,4$ Hz); 120,73 (q, $J = 322,4$ Hz); 117,30; 112,84 (q, $J = 1,7$ Hz) ppm, ^{19}F NMR (235 MHz, DMSO- d_6) δ -58,04; -77,78 ppm. IR (ATR) ν_{max} 3094, 1588, 1472, 1444, 1435, 1313, 1295, 1267, 1237, 1223, 1193, 1181, 1174, 1159, 1129, 1109, 1090, 1065, 1027 999, 987, 917, 899, 787, 760, 737, 724, 677, 673, 653, 637, 631 cm^{-1} .



3-Klórtolil(fenil)jodónium triflát (305ad) Törtfehér kristályos anyag (423,4 mg; 0,88 mmol; kitermelés: 35%) Op.: 172-178 °C. ^1H NMR (250 MHz, DMSO- d_6) δ 8,40 (d; $J = 8,0$ Hz; 1H); 8,25 (d; $J = 7,7$ Hz; 2H); 7,74 (d; $J = 8,0$ Hz; 1H); 7,66 (d; $J = 7,3$ Hz; 1H); 7,53 (t; $J = 7,6$ Hz; 2H); 7,37 (t; $J = 8,0$ Hz; 1H); 2,73 (s; 3H) ppm. ^{13}C NMR (63 MHz, DMSO- d_6) δ 137,97; 136,39; 135,16; 133,75; 133,60; 132,26; 131,98; 130,84; 122,57; 120,72 (d; $J = 322,3$ Hz); 116,62; 23,77 ppm. IR (ATR) ν_{max} 3079, 3054, 1579, 1551, 1470, 1443, 1267, 1246, 1221, 1167, 1076, 1054, 1025, 988, 912, 803, 772, 759, 739, 721, 685, 678, 651, 636, 606, 571, 513, 493, 445, 426 cm^{-1} . HRMS számolt $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{ClI} [\text{M-OTf}]^+$ 328.9594 mért 328.9606

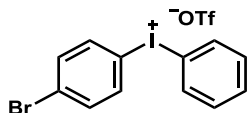


4-Fluorfenil(fenil)jodónium triflát (305ah)¹⁷⁶ Törtfehér kristályos anyag (1,16 g; 2,59 mmol; yield: 91%). Op.: 163-167 °C, (Lit.: 133-134 °C). ^1H NMR (250 MHz, DMSO- d_6) δ 8,33 (dd; $J = 8,7$; 5,1 Hz; 1H); 8,25 (d; $J = 7,6$ Hz; 1H); 7,67 (t; $J = 7,3$ Hz; 1H); 7,53 (t; $J = 7,6$ Hz; 1H); 7,41 (t; $J = 8,8$ Hz; 1H) ppm. ^{13}C NMR (63 MHz, DMSO- d_6) δ 163,99 (d, $J = 251,4$ Hz); 138,09 (d; $J = 9,1$ Hz); 135,09; 132,12; 131,80; 120,70 (q; $J = 322,3$ Hz); 119,23 (d; $J = 22,8$ Hz); 116,93; 110,75 (d; $J = 3,1$ Hz) ppm. IR (ATR) ν_{max} 3092, 3058, 1574, 1478, 1473, 1445, 1400, 1298, 1267, 1247, 1228, 1219, 1167, 1162, 1108, 1094, 1023, 1002, 991, 982, 914, 845, 821, 807, 758, 745, 730, 676, 654, 634, 622, 576 cm^{-1} .

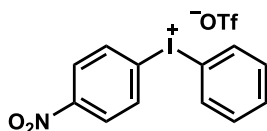


4-Klórfenil(fenil)jodónium triflát (305v)¹⁷⁶ Törtfehér kristályos anyag (683,3 mg; 1,47 mmol; kitermelés: 65%) Op.: 89-91 °C, (Lit.: 108-110 °C, 110-111 °C). ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 7,99 (dd; $J = 14,0$; 8,3 Hz; 1H); 7,59 (t; $J = 7,3$ Hz; 1H); 7,40 (dd; $J = 18,6$; 8,3 Hz;

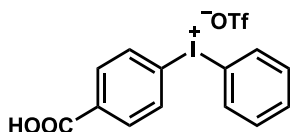
1H) ppm. ^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3) δ 140,04; 137,32; 136,01; 133,18; 132,88; 132,81; 114,64; 111,36 ppm. IR (ATR) ν_{max} 3088, 3066, 2874, 2658, 2548, 1689, 1596, 1572, 1469, 1443, 1417, 1392, 1300, 1265, 1240, 1221, 1183, 1163, 1105, 1090, 1026, 998, 987, 916, 897, 850, 812, 804, 758, 740, 720, 677 cm^{-1} .



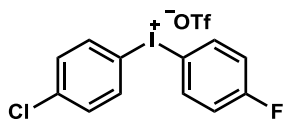
4-Brómfenil(fenil)jodónium triflát (305u)¹⁷⁶ Törtfehér kristályos anyag (877,5 mg; 1,73 mmol; kitermelés: 61%) Op.: 120-122 °C, (Lit.: 131-132 °C, 129-136 °C). ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 8,01 (d; J = 7,5 Hz; 1H); 7,88 (d; J = 8,7 Hz; 1H); 7,68 – 7,47 (m; 2H); 7,43 (t; J = 7,7 Hz; 1H) ppm. ^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3) δ 136,86; 135,53; 135,32; 132,68; 132,32; 127,88; 114,09; 111,77 ppm. IR (ATR) ν_{max} 3082, 3056, 1470, 1445, 1384, 1276, 1217, 1182, 1167, 1064, 1017, 994, 983, 917, 820, 813, 757, 731, 675, 651, 631, 573, 514, 482, 446 cm^{-1} .



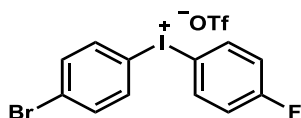
4-Nitrofenil(fenil)jodónium triflát (305w)¹⁷⁶ Törtfehér kristályos anyag (464 mg; 0,98 mmol; kitermelés: 84%) Op. 180-185 °C, (Lit. 189-190 °C) ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 8,48 (d; J = 8,8 Hz; 1H); 8,37 – 8,23 (m; 2H); 7,69 (t; J = 7,3 Hz; 1H); 7,55 (t; J = 7,7 Hz; 1H) ppm. ^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3) δ 149,54; 136,55; 135,59; 132,57; 132,11; 126,36; 122,71; 116,95 ppm. IR (ATR) ν_{max} 3069, 1601, 1572, 1521, 1473, 1445, 1355, 1339, 1315, 1291, 1228, 1219, 1190, 1165, 1138, 1109, 1021, 1003, 988, 928, 853, 847, 754, 734, 708, 679, 670, 656, 634, 575, 519, 513 cm^{-1} .



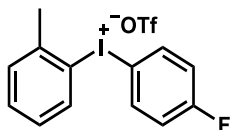
4-Karboxifenil(fenil)jodónium triflát (305ab)¹⁷⁶ Törtfehér kristályos anyag (942,5 mg; 1,99 mmol; kitermelés: 70%) Op.: 170-178 °C, (Lit.: 175-176 °C). ^1H NMR (250 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,29 (s; 1H); 8,31 (dd; J = 16,5; 8,0 Hz; 1H); 8,01 (d; J = 8,4 Hz; 6H); 7,69 (t; J = 7,4 Hz; 3H); 7,54 (t; J = 7,7 Hz; 6H) ppm. ^{13}C NMR (63 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 166,11; 135,35; 133,88; 132,23; 132,08; 131,87; δ 121,87 (dd; J = 318,5; 148,3 Hz); 120,77; 116,55 ppm. IR (ATR) ν_{max} 3070, 1720, 1584, 1263, 1254, 1177, 1026 cm^{-1} .



4-Klórfenil(4-fluorfenil)jodónium triflát (305af) Fehér kristályos anyag (547,4 mg; 1,13 mmol; kitermelés: 80%) Op.: 116-121 °C. ^1H NMR (250 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,36 – 8,28 (m; 2H); 8,27 – 8,21 (m; 2H); 7,68 – 7,57 (m; 2H); 7,42 (t; $J = 8,9$ Hz; 2H) ppm. ^{13}C NMR (63 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO-}d_6$) δ 164,02 (d; $J = 251,8$ Hz); 138,10 (d; $J = 9,0$ Hz); 137,43; 136,90; 131,78; 120,70 (d; $J = 322,5$ Hz); 119,29 (d; $J = 22,8$ Hz); 114,79; 111,08 (d; $J = 3,1$ Hz) ppm. ^{19}F NMR (235 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ -77,77; -106,51 ppm. IR (ATR) ν_{max} 3092, 1577, 1560, 1484, 1472, 1402, 1392, 1290, 1257, 1229, 1219, 1182, 1162, 1154, 1111, 1087, 1052, 1021, 1003, 994, 830, 823, 806, 757, 724, 634, 574, 516, 505, 482, 414 cm^{-1} . HRMS számolt $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{ClFI} [\text{M-OTf}]^+$ 332,9343 mért 332,9347

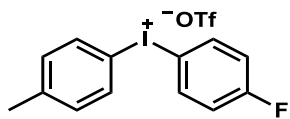


4-Krómfenil(4-fluorfenil)jodónium triflát (305ae) Fehér kristályos anyag (612,7 mg; 1,16 mmol; kitermelés: 82%) Op.: 145-146 °C. ^1H NMR (250 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,36 – 8,27 (m; 2H); 8,21 – 8,11 (m; 2H); 7,83 – 7,70 (m; 2H); 7,42 (t; $J = 8,9$ Hz; 1H) ppm. ^{13}C NMR (63 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 164,02 (d; $J = 251,7$ Hz); 138,12 (d; $J = 9,0$ Hz); 136,99; 134,67; 126,29; 120,69 (q; $J = 322,2$ Hz); 119,29 (d; $J = 22,8$ Hz); 115,49; 111,03 (d; $J = 3,0$ Hz) ppm. ^{19}F NMR (235 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ -77,77; -106,51 ppm. IR (ATR) ν_{max} 1574, 1559, 1481, 1473, 1401, 1385, 1299, 1266, 1247, 1229, 1221, 1184, 1168, 1162, 1107, 1093, 1066, 1027, 1002, 993, 958, 843, 816, 804, 758, 700, 637, 622, 576, 537, 516, 505 cm^{-1} . HRMS számolt $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{BrFI} [\text{M-OTf}]^+$ 376,8838 mért 376,8852

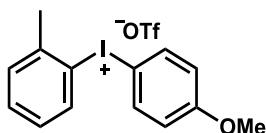


2-Tolil(4-fluorfenil)jodónium triflát (305aw)¹⁷⁶ Törtfehér kristályos anyag (423,4 mg; 0,88 mmol; kitermelés: 35%) Op.: 165-168 °C, (Lit.: 161-162 °C). ^1H NMR (250 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,40 (d; $J = 8,0$ Hz; 1H); 8,29 (dd; $J = 9,0$; 5,1 Hz; 2H); 7,65 – 7,52 (m; 2H); 7,40 (t; $J = 8,9$ Hz; 2H); 7,35 – 7,24 (m; 1H) ppm. ^{13}C NMR (63 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 163,93 (d; $J = 251,5$ Hz); 140,55; 137,95 (d; $J = 9,1$ Hz); 136,98; 132,93; 131,48; 129,33; 121,80; 120,70 (q; $J = 322,5$ Hz); 119,26 (d; $J = 22,9$ Hz); 110,07 (d; $J = 3,0$ Hz), 24,97 ppm. IR (ATR) ν_{max} 3095,

3055, 1574, 1481, 1457, 1399, 1383, 1268, 1251, 1234, 1220, 1161, 1093, 1025, 1003, 996, 948, 841, 823, 806, 751, 688, 634, 574, 536, 516, 508, 453, 433, 414 cm⁻¹.

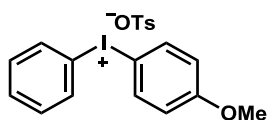


4-Tolil(4-fluorfenil)jodónium triflát (305ag)¹⁷⁶ Törtfehér kristályos anyag (785,8 mg; 1,70 mmol; kitermelés: 60%) Op.: 145-147 °C. ¹H NMR (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,34 – 8,22 (m; 2H); 8,12 (d; *J* = 8,3 Hz; 2H); 7,38 (dd; *J* = 18,2; 8,9 Hz; 4H); 2,34 (s; 3H) ppm. ¹³C NMR (63 MHz, DMSO-*d*₆) δ 163,90 (d, *J* = 251,0 Hz); 142,63; 137,87 (d, *J* = 8,9 Hz); 135,04; 132,37; 120,70 (q, *J* = 325,9 Hz); 119,13 (d, *J* = 22,8 Hz); 113,25; 110,83 (d, *J* = 3,0 Hz); 20,83 ppm. IR (ATR) ν_{max} 3093, 3058, 1575, 1482, 1477, 1401, 1300, 1268, 1249, 1230, 1221, 1187, 1162, 1093, 1026, 998, 844, 817, 807, 796, 785, 757, 635, 621, 575, 516 cm⁻¹.

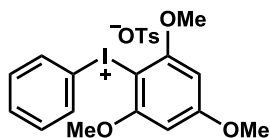


4-Anizil(2-tolil)jodónium triflát (305as)¹⁷⁶ 25 ml-es egy nyakú lombikba bemérjük a *m*-klórperbenzoesavat (*m*-CPBA: 70% max.; 705 mg, 2,86 mmol), a jódbenzolt (331 µl; 2,6 mmol) és mágneses kevertetés közben 10 ml diklórmetánban oldjuk. Szobahőn, kevertetés közben becsepegtetjük a lombikba a trifluormetánszulfonsavat (685 µl; 7,8 mmol, 3 equiv) és további 10 percig kevertetjük ezen a hőmérsékleten. Az átlátszóvá és sárgára vált oldatot -20 °C-ra hűtjük és hozzácsepegtetjük az anizol (283 µl; 2,6 mmol) 10 ml diklórmetánnal készített oldatát és 10 percig kevertetjük ezen a hőmérsékleten. Majd az oldószert rotációs vákuumbepárlón eltávolítjuk (eközben is hidegen kell tartani a reakcióelegyet) és a maradékot 2 ml éterrel 10 percig kevertetjük szobahőn. A kivált elegyet 30 percre fagyastóba tesszük és a kristályokat üvegszűrőn hidegen szűrjük, hideg éterrel mossuk, vákuumban szárítjuk. A terméket 6 g VRK-s szilikagélből készített szilikapadra visszük és 60 ml diklórmetánnal, majd 120 ml DCM/MeOH 20:1 eleggyel eluáljuk. Az utóbbi frakciót bepároljuk. Sötétzöld kristályos anyag (61 mg; 0,13 mmol; kitermelés: 5%). *R_f* = 0.58 (DCM-MeOH, 10:1), ¹H NMR (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,36 (d; *J* = 7,9 Hz; 1H); 8,14 (d; *J* = 9,0 Hz; 2H); 7,55 (d; *J* = 6,1 Hz; 2H); 7,40 – 7,23 (m; 1H); 7,05 (d; *J* = 9,0 Hz; 2H); 3,79 (s; 3H); 2,61 (s; 3H) ppm. ¹³C NMR (63 MHz, DMSO-*d*₆) δ 161.90, 140.34, 137.08, 136.80, 132.68, 131.33, 129.20, 121.88, 120.68 (q, *J* = 322.2 Hz), 117.49, 104.73, 55.68, 24.91 ppm.

6.2.2.3.7. Diariljodónium tozilátok előállítása

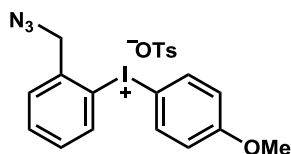


4-Anizil(fenil)jodónium tozilát (305x)³²⁰ 25 ml-es egynyakú gömblombikba bemérjük a *m*-klórperbenzoesavat (*m*-CPBA: 70% max.; 637,7 mg; 2,5 mmol), oldjuk 5 ml diklórmétán és 5ml 2,2,2-trifluoetanol elegyében, majd mágneses kevertetés közben hozzá adjuk a jódbenzolt (280 µl; 2,5 mmol) és az anizolt (272 µl; 2,5 mmol). Ezután a *p*-toluolszulfonsav monohidrát (475,5 mg; 2,5 mmol) bemérését követően szobahőn 6 órán át kevertetjük a reakcióelegyet, majd a reakcióidő letelte után szárazra pároljuk. 10 ml éterrel szuszpendálva a maradékot, 10 percig kevertetjük szobahőn az elegyet, majd a kivált kristályokat hidegen szűrjük és kevés hideg éterrel mosva vákuumban szárítjuk. Fehér kristályos anyag (647,1 mg; 1,34 mmol; kitermelés: 56%) Op.: 146-149 °C, (Lit.: 143-146 °C). ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 8,86 (s; 1H); 7,91 (t; *J* = 8,1 Hz; 5H); 7,60 – 7,21 (m; 4H); 7,03 (d; *J* = 7,9 Hz; 2H); 6,79 (d; *J* = 8,9 Hz; 2H); 3,74 (s; 3H); 2,29 (s; 3H) ppm. ¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃) δ 162,81; 140,48; 137,93; 135,05; 134,69; 133,37; 131,99; 130,40; 130,02; 129,08; 128,53; 126,42; 117,90; 115,63; 103,49; 66,27; 55,97; 30,09; 21,70; 15,63 ppm. IR (ATR) ν_{\max} 3015, 1570, 1485, 1444, 1301, 1252, 1211, 1190, 1116, 1031, 840, 815, 788, 735, 675 cm⁻¹.

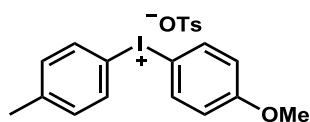


Fenil(2,4,6-trimetoxifenil)jodónium tozilát (305c)¹⁴⁴ 10 ml-es egynyakú gömblombikba bemérjük a 1,3,5-trimetoxibenzolt (168,2 mg; 1,0 mmol) és oldjuk 5 ml 2,2,2-trifluoetanolban, majd mágneses kevertetés közben, egy részletben hozzáadjuk a [hidroxi-(4-toziloxi)jód]-benzolt (392 mg; 1,0 mmol). 24 órán át kevertetjük szobahőn a reakcióelegyet, majd egy kevés metanolt adunk hozzá és rotációs vákuumbepárlóval eltávolítjuk az oldószereket. Az olajos termékhez étert adunk és kristálykiválásig kevertetjük vele, majd a kivált kristályokat üvegszűrőn szűrjük, kevés éterrel mossuk, vákuumban szárítjuk. Zöldesbarna kristályos anyag (419,2 mg; 0,77 mmol, kitermelés: 77%). Op.: 163-166 °C, (Lit.: 178-180 °C). ¹H NMR (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,91 (d; *J* = 7,3 Hz; 1H); 7,61 (t; *J* = 7,4 Hz; 1H); 7,54-7,36 (m; 2H); 7,10 (d; *J* = 7,8 Hz; 1H); 6,46 (s; 1H); 3,94 (s; 3H); 3,86 (s; 2H); 2,28 (s; 2H) ppm. ¹³C NMR (63 MHz, DMSO-*d*₆) δ 166,18; 159,38; 145,78; 137,54; 134,30; 131,55; 128,01; 125,48; 116,05; 92,07; 57,32; 56,15; 20,75 ppm. IR (ATR) ν_{\max} 3090, 3058, 3017, 2997, 2944, 2845, 1583,

1495, 1468, 1455, 1445, 1432, 1413, 1381, 1344, 1237, 1222, 1202, 1185, 1175, 1161, 1119, 1063, 1033, 1023, 1009, 993, 943, 911, 842, 834, 811 cm^{-1} .

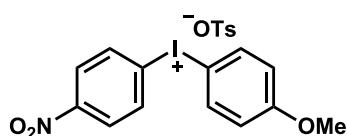


2-Azidofenil(4'-anizil)jodónium tozilát (305ac)³²¹ 25 ml-es egynyakú gömblombikba bemérjük a *m*-klórperbenzoesavat (*m*CPBA: 70% max.; 271 mg; 1,1 mmol) és 10 ml kloroformban oldjuk, majd kevertetés közben hozzáadjuk a 2-jód-benzilazidot (259 mg; 1,0 mmol) és addig kevertetjük szobahőn, amíg az oldat halvány sárgára nem vált (kb. 15 perc). Ezután *p*-toluolszulfonsav monohidrátot (209 mg; 1,1 mmol) és utána az anizolt (1.087 mL, 10 mmol) mérjük hozzá a reakcióelegyhez és 40 °C-ra melegítve 4 órán át kevertetjük a sárgává váló oldatot. (az elreagálatlan jód-benzilazidot vékonyréteg kromatográfiával ellenőrizhetjük hexánnal futtatva, az elreagálatlan köztitermék pedig KI-os keményítős papírral mutathatjuk ki) Az oldószert rotációs vákuumbepárlóval eltávolítjuk és a maradék sárga olajat éterrel eldörzsöljük. A kivált kristályokat üvegszűrőn szűrjük, éterrel mossuk és metanol/éter elegyből átkristályosítjuk, vákuumban szárítjuk. Fehér kristályos anyag (298,2 mg; 0,55 mmol; kitermelés: 55%) Op.: 167-170 °C, (Lit.: 167-169 °C). ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 8,34 (d; *J* = 8,0 Hz; 1H); 8,13 (d; *J* = 8,7 Hz; 2H); 7,79 – 7,64 (m; 4H); 7,51 (d; *J* = 8,1 Hz; 1H); 7,24 (d; *J* = 7,7 Hz; 2H); 7,08 (d; *J* = 8,7 Hz; 2H); 4,78 (s; 2H); 3,87 (s; 3H); 2,39 (s; 3H) ppm. ¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃) δ 164,52; 143,60; 141,62; 139,10; 138,67; 138,50; 134,36; 133,11; 132,87; 129,80; 126,94; 119,66; 118,85; 104,41; 57,26; 56,36; 21,29 ppm. IR (ATR) ν_{max} 3065, 3006, 2967, 2842, 2128, 2092, 2076, 1587, 1575, 1489, 1457, 1442, 1428, 1405, 1297, 1260, 1242, 1213, 1198, 1172, 1119, 1057, 1049, 1033, 1009, 993, 974, 948, 925, 898, 882, 846, 819, 802, 787, 765, 720, 710, 681, 646, 624, 617, 588, 577, 563, 550, 509, 491, 449, 407 cm^{-1} .

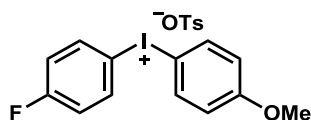


4-Tolil(4'-anizil)jodónium tozilát (305k)³²² 50 ml-es egynyakú gömblombikba bemérjük a 4-toliljodónium diacetátot (336 mg; 1,0 mmol) és szuszpendáljuk acetonitrilben, majd kevertetés közben hozzáadjuk a *p*-toluolszulfonsav monohidrátot (190 mg; 1,0 mmol). a sárga színűvé vált oldathoz hozzáadjuk az anizolt és olajfürdőn 4 órán át refluxoltatjuk a visszafolyós hűtővel ellátott lombik tartalmát. Ezután az oldószert eltávolítjuk rotációs

vákuumbepárlóval és a kapott sárga olajat 35 ml éterrel eldörzsöljük. a kivált kristályokat üvegszűrőn szűrjük, kevés éterrel mossuk, vákuumban szárítjuk, majd metanol-éter elegyből átkristályosítjuk és ismét vákuumban szárítjuk. Fehér kristályos anyag (231,1 mg; 0,47 mmol; kitermelés: 47%) Op 147-157 °C, (Lit.: 183-188 °C). ^1H NMR (250 MHz, CD_3CN) δ 7,93 (d; $J = 9,0$ Hz; 1H); 7,87 (d; $J = 8,3$ Hz; 1H); 7,41 (d; $J = 8,0$ Hz; 1H); 7,22 (d; $J = 8,2$ Hz; 1H); 7,08 (d; $J = 7,9$ Hz; 1H); 6,93 (d; $J = 8,9$ Hz; 1H); 3,78 (s; 2H); 2,33 (s; 2H); 2,31 (s; 2H) ppm. ^{13}C NMR (63 MHz, CD_3CN) δ 163,65; 144,32; 139,96; 138,21; 135,80; 133,42; 129,30; 126,55; 118,46; 112,79; 104,51; 56,49; 21,29; 21,20 ppm. IR (ATR) ν_{max} 3088, 3059, 3017, 2981, 2944, 2917, 2839, 1581, 1571, 1486, 1457, 1436, 1408, 1303, 1251, 1212, 1193, 1168, 1116, 1055, 1030, 1022, 1007, 1002, 993, 972, 940, 839, 815, 800, 785, 711 cm^{-1} .

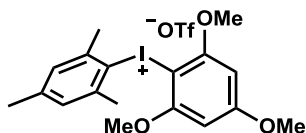


4-Anizil(4-nitrofenil)jodónium tozilát (305b)²⁵⁰ 10 ml-es egynyakú gömblombikba bemérjük az [hidroxi-(4-toziloxi)jodo]-4-nitrobenzolt (440 mg, 1.005 mmol) és oldjuk 6,6 ml DCM-TFE 1:1 elegyében, majd 0 °C-ra hűtve, mágneses kevertetés közben hozzáadjuk az anizolt 109 μl ; 1,0 mmol). A reakcióelegyet hagyjuk szobahőre melegedni és egy éjszakán át kevertetjük, majd szárazra pároljuk rotációs vákuumbepárlóval. A maradékot kevés éterrel eldörzsöljük és a kivált kristályokat üvegszűrőn szűrjük, éterrel mossuk, vákuumban szárítjuk. Fehér kristályos anyag (504.3 mg; 0,956 mmol; kitermelés: 96%) Op. 168-169 °C, (Lit.196–198 °C (bomlik)). ^1H NMR (250 MHz, D_3COD) δ 8,27 (q; $J = 9,2$ Hz; 1H); 8,12 (d; $J = 9,1$ Hz; 1H); 7,65 (d; $J = 8,2$ Hz; 1H); 7,18 (d; $J = 7,9$ Hz; 1H); 7,05 (d; $J = 9,1$ Hz; 1H); 3,82 (s; 1H); 2,33 (s; 1H) ppm. ^{13}C NMR (63 MHz, D_3COD) δ 164,81; 143,54; 141,69; 139,03; 137,16; 129,82; 127,35; 126,95; 122,25; 119,08; 104,63; 56,41; 21,29 ppm. IR (ATR) ν_{max} 3093, 3067, 1583, 1571, 1521, 1489, 1462, 1442, 1408, 1351, 1342, 1303, 1265, 1211, 1179, 1166, 1118, 1107, 1057, 1029, 1019, 1006, 993, 847, 812, 735, 705, 681, 591, 569, 562 cm^{-1} .

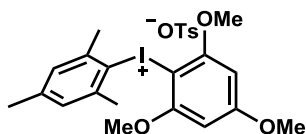


4-Fluorfenil(4-anizil)jodónium tozilát (305a)³¹⁶ 25 ml-es egynyakú gömblombikba bemérjük az [hidroxi-(4-toziloxi)jodo]-4-fluorbenzolt (205 mg; 0,5 mmol) és 7 ml kloroformban szuszpendáljuk, majd mágneses kevertetés közben hozzáadjuk az anizolt (272 μl ; 2,5 mmol) és két órán át refluxoltatjuk olajfürdőn a visszafolyós hűtővel ellátott lombik tartalmát.

Ezután az oldószert rotációs vákuumbepárlón eltávolítjuk és a kapott olajat 7 ml éterrel eldörzsöljük. A kivált kristályokat üvegszűrőn szűrjük, 2 × 7 ml éterrel mossuk, vákuumban szárítjuk. Fehér kristályos anyag (160 mg; 0,32 mmol; kitermelés: 64%); Op 133-137 °C, (Lit.: 138-140 °C). ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 8,01 – 7,91 (m; 1H); 7,90 (d; *J* = 8,9 Hz; 1H); 7,41 (d; *J* = 7,9 Hz; 1H); 6,99 (d; *J* = 8,2 Hz; 1H); 6,91 (d; *J* = 8,5 Hz; 1H); 6,77 (d; *J* = 8,7 Hz; 1H); 3,75 (s; 1H); 2,30 (s; 1H) ppm. ¹⁹F NMR (235 MHz, decoupled, CDCl₃) δ -106,92 ppm. ¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃) δ 164,33 (d; *J* = 253,5 Hz); 162,25; 142,41; 139,60; 137,64; 137,52; 128,57; 126,02; 118,81 (d; *J* = 22,7 Hz); 117,35; 109,95; 105,00; 55,61; 21,32 ppm. IR (ATR) ν_{\max} 3090, 3068, 3049, 2945, 2839, 1575, 1482, 1452, 1406, 1397, 1299, 1257, 1225, 1159, 1117, 1104, 1058, 1030, 1018, 1006, 993, 828, 824, 815, 803, 712, 678, 623, 589, 574 cm⁻¹.

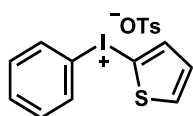


Mezitil(2,4,6-trimetoxifenil)jodónium triflát (305e) 20 ml-es csavaros kupakos kis üvegben 10 ml vízben oldunk 189,1 mg nátrium-triflátot (1,1 mmol) és mágneses kevertetés közben hozzá adjuk a mezitil(2,4,6-trimetoxifenil)jodónium tozilátot (584,5 mg; 1,0 mmol) és 24 órán át kevertetjük szobahőn. A kristályokat szűrjük és vákuumban szárítjuk. Szürke kristályos anyag (496 mg; 0,88 mmol; kitermelés: 88%) Op.: 146-150 °C. ¹H NMR (250 MHz, D₃COD) δ 7,12 (s; 1H); 6,40 (s; 1H); 3,92 (s; 3H); 3,88 (s; 2H); 2,63 (s; 3H); 2,31 (s; 2H) ppm. ¹³C NMR (63 MHz, D₃COD) δ 168,43; 161,57; 144,64; 143,61; 130,72; 121,79 (d; *J* = 318,4 Hz); 121,53; 93,07; 83,36; 57,46; 56,65; 26,52; 20,89 ppm. IR (ATR) ν_{\max} 2944, 1581, 1473, 1454, 1434, 1417, 1380, 1351, 1301, 1276, 1244, 1231, 1212, 1191, 1165, 1155, 1128, 1070, 1028, 992, 951, 913, 848, 818, 756, 680, 666, 637, 572, 542, 514, 464 cm⁻¹. HRMS számolt C₁₈H₂₂IO₃ [M-OTf]⁺ 413,0614 mért 413,0608



Mezitil(2,4,6-trimetoxifenil)jodónium tozilát (305d) 25 ml-es egynyakú gömblombikba be-mérjük az 1,3,5-trimetoxibenzolt (336,4 mg; 2,0 mmol) és 10 ml 2,2,2-trifluoetanolban oldjuk. Mágneses kevertetés közben, egy részletben az elegyhez adjuk az 1,3,5-trimetilfenil-4-[hidroxi(toziloxi)]jód]benzolt (868,6 mg; 2,0 mmol) és 24 órán át szobahőn kevertetjük a lombik tartalmát. Ezután metanol adunk az elegyhez és az oldószert rotációs

vákuumbepárlón eltávolítjuk, a kapott olajhoz kevés étert adunk és addig kevertetjük amíg ki nem kristályosodik a só. A kivált kristályokat szűrjük, kevés éterrel mossuk és vákuumban szárítjuk. Szürke kristályos anyag (1,033 g; 1,77 mmol, kitermelés: 89%) Op.: 160-162 °C ^1H NMR (250 MHz, D_3COD) δ 7,67 (d; J = 8,1 Hz; 1H); 7,20 (d; J = 7,9 Hz; 1H); 7,10 (s; 1H); 6,39 (s; 1H); 3,91 (s; 3H); 3,87 (s; 1H); 2,62 (s; 3H); 2,35 (s; 2H); 2,30 (s; 2H) ppm. ^{13}C NMR (63 MHz, D_3COD) δ 168,39; 161,57; 144,59; 143,62; 141,56; 130,70; 129,76; 126,94; 121,58; 93,05; 83,41; 57,46; 56,65; 26,54; 21,30; 20,90 ppm. IR (ATR) ν_{max} 2920, 2844, 1578, 1464, 1450, 1431, 1412, 1380, 1348, 1298, 1232, 1211, 1174, 1118, 1068, 1030, 1008, 991, 947, 911, 841, 808, 678, 643, 618, 568, 558, 464 cm^{-1} . HRMS számolt $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{IO}_3$ $[\text{M-OTs}]^+$ 413,0614 mért 413,0624

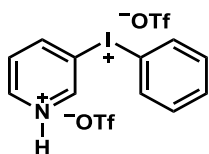


Fenil(tien-2-il)jodónium tozilát (305n)³²⁰ 10 ml-es egynyakú gömblombikba bemérjük a *m*-klórperbenzoesavat (*m*CPBA: 70% max.; 247 mg; 1,0 mmol), mágneses kevetetés közben 2 ml diklórmétán és 2 ml 2,2,2-trifluoretanol elegyében oldjuk, majd hozzáadjuk a jódobenzolt (112 μL ; 1,0 mmol) és a tiofént (80 μL ; 1,0 mmol) és a *p*-toluolszulfonsav monohidrátot (190 mg; 1,0 mmol). A reakcióelegyet 6 órán át kevertetjük szobahőn, majd vákuumbepároljuk és a maradékot 5 ml éterrel 10 percig kevertetjük, mialatt kiválik a fehéres színű termék. A kivált kristályokat üvegszűrőn szűrjük, éterrel mossuk, vákuumban szárítjuk. Fehér kristályos anyag (399 mg; 0,87 mmol; kitermelés: 87%). Op.: 143-146 °C. ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 7,95 (d; J = 7,5 Hz; 1H); 7,79 (dd; J = 3,7; 1,1 Hz; 1H); 7,55 (d; J = 1,1 Hz; 1H); 7,46 (t; J = 7,6 Hz; 2H); 7,31 (t; J = 7,7 Hz; 1H); 7,11 – 6,92 (m; 2H); 2,30 (s; 1H) ppm. ^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3) δ 140,61; 136,02; 134,35; 131,61; 129,64; 128,68; 126,10; 21,42 ppm. IR (ATR) ν_{max} 3082, 3066, 1495, 1472, 1464, 1440, 1384, 1208, 1179, 1157, 1117, 1079, 1064, 1030, 1006, 991, 949, 876, 849, 815, 801, 748, 740, 734, 718, 712, 678, 652, 625, 617, 564, 548 cm^{-1} .

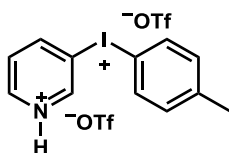
6.2.2.3.8. Aril(3-piridínium)jodónium bisz-triflátok előállítása

25 ml-es egynyakú gömblombikba bemérjük a 3-jódpiridint (500 mg, 2.44 mmol) és 10 ml diklórmétánban oldjuk, majd mágneses kevertetés közben becepegtetjük a trifluormetánszulfonsavat (850 μL 9,7 mmol; 4 equiv) és az elegyet 5 percig kevetetjük szobahőn, mielőtt a *m*-klórperbenzoesavat (*m*-CPBA: 70% max.; 887,5 mg; 3,6 mmol; 1,5 equiv) hozzáadnánk. Majd a megfelelő arilvegyületet (1,1 ekv.) mérjük be és a lombikot szeptummal lezárva 60

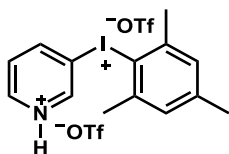
°C-os olajfürdőn 30 percig kevertetjük. Ezután a lombikot lehűtjük szobahőre és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A maradékhoz 10 ml étert adva 0 °C-on 30 percig kevertetjük és a kivált kristályokat üvegszűrőn szűrjük, 3 × 10 ml éterrel mossuk, vákuumban szárítjuk.



Fenil(3-piridínium)jodónium bisztriflát (305aq)³²³ Törtfehér kristályos anyag (1,06 g; 1,82 mmol; kitermelés: 75%) Op.: 135-140 °C, (Lit.: 127-130 °C). ¹H NMR (250 MHz, D₃COD) δ 9,36 (d; *J* = 1,7 Hz; 1H); 8,95 – 8,81 (m; 2H); 8,21 (d; *J* = 7,6 Hz; 2H); 7,80 (dd; *J* = 8,2; 5,3 Hz; 1H); 7,64 (d; *J* = 7,4 Hz; 1H); 7,49 (t; *J* = 7,8 Hz; 2H) ppm. ¹³C NMR (63 MHz, D₃COD) δ 151,22; 149,89; 148,79; 136,94; 134,33; 133,54; 129,61; 121,75 (q; *J* = 318,3 Hz); 116,41; 115,22 ppm. IR (ATR) ν_{\max} 3088, 3055, 3004, 1588, 1520, 1471, 1458, 1445, 1314, 1264, 1210, 1194, 1184, 1161, 1107, 1082, 1019, 984, 913, 803, 763, 732, 681, 675, 669, 651, 634, 621, 574, 521, 514, 459 cm⁻¹.

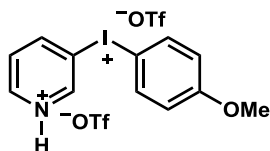


4-Tolil(3-piridínium)jodónium bisztriflát (305ap) Törtfehér kristályos anyag (709,4 mg; 1,19 mmol; kitermelés: 49%) Op.: 170-172 °C. ¹H NMR (250 MHz, D₃COD) δ 9,35 (d; *J* = 1,8 Hz; 1H); 8,99 – 8,80 (m; 2H); 8,06 (d; *J* = 8,4 Hz; 2H); 7,84 (dd; *J* = 8,2; 5,5 Hz; 1H); 7,28 (d; *J* = 8,3 Hz; 2H); 2,30 (s; 3H) ppm. ¹³C NMR (63 MHz, D₃COD) δ 150,28; 149,73; 148,90; 146,03; 137,00; 134,28; 129,85; 121,73 (q; *J* = 318,5 Hz); 115,17; 112,68; 21,40 ppm. IR (ATR) ν_{\max} 3546, 3468, 3102, 3065, 1635, 1617, 1581, 1513, 1486, 1447, 1283, 1241, 1219, 1179, 1161, 1109, 1082, 1033, 1020, 995, 921, 808, 802, 761, 685, 675, 648, 631, 575, 517, 482, 454 cm⁻¹. HRMS számolt C₁₂H₁₁IN₂ [M-HOTf-OTf]⁺ 295,9936 mért 295,9947



Mezítíl(3-piridínium)jodónium bisztriflát (305ao)³²³ Drapp kristályos anyag (1,328 g; 2,13 mmol; kitermelés: 87%) Op.: 138-141 °C, (Lit.: 153-155 °C). ¹H NMR (250 MHz, D₃COD) δ 9,11 (s; 1H); 8,84 (d; *J* = 5,1 Hz; 1H); 8,56 (d; *J* = 8,4 Hz; 1H); 7,79 (dd; *J* = 8,3; 5,4 Hz; 1H); 7,19 (s; 2H); 2,59 (s; 6H); 2,28 (s; 3H) ppm. ¹³C NMR (63 MHz, D₃COD) δ 149,79; 149,12;

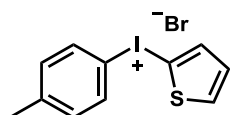
148,16; 146,71; 143,85; 131,69; 129,95; 124,26; 122,40; 121,72 (q; $J = 318,6$ Hz); 119,19; 113,25; 27,14; 21,06 ppm. IR (ATR) ν_{\max} 3205, 3096, 3052, 3027, 2899, 2856, 1622, 1595, 1527, 1459, 1280, 1230, 1182, 1161, 1110, 1021, 987, 944, 892, 850, 799, 758, 671, 624, 582, 572, 542, 513, 452 cm^{-1} .



4-Anizil(3-piridínium)jodónium bisztriflát (305ar)³²³ Halványdrapp kristályos anyag (1,217 g; 1,99 mmol; kitermelés: 82%) Op.: 165-168 °C, (Lit.: 181-183 °C). ¹H NMR (250 MHz, D₃COD) δ 9,33 (s; 1H); 8,89 (dd; $J = 10,2$; 2,9 Hz; 2H); 8,10 (d; $J = 9,1$ Hz; 2H); 7,85 (dd; $J = 8,1$; 5,6 Hz; 1H); 6,99 (d; $J = 9,1$ Hz; 2H); 3,74 (s; 3H) ppm. ¹³C NMR (63 MHz, D₃COD) 165,03; 149,86; 149,77; 148,57; 139,22; 129,87; 121,74 (q; $J = 316,1$ Hz); 119,23; 115,44; 104,58; 56,45 ppm. IR (ATR) ν_{\max} 3108, 3093, 2849, 1571, 1524, 1486, 1461, 1442, 1262, 1221, 1196, 1173, 1153, 1120, 1047, 1022, 892, 828, 788, 760, 669, 631, 589, 572, 513 cm^{-1} .

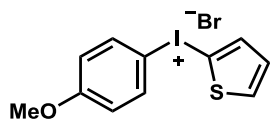
6.2.2.3.9. Aril(tiofen-2-il)jodónium bromidok előállítása

30 ml-es csavaros kupakos kis üvegbe, bemérjük a megfelelő aril-jodómium diacetátot (2 mmol) és 10 ml ecetsavanhidridben oldva -30 °C-on mágneses kevertetés közben, hozzáadjuk a tiofént (6 mmol) és fecskendőpumpával 1 óra alatt 500 μl tömény kénsavat csepegtetünk a reakcióelegyhez. A reakcióelegyet hagyjuk 5 °C-ra melegedni és ezen a hőmérsékleten még további 5 órán keresztül kevertetjük, majd a sötét reakcióelegyet óvatosan 15 ml vizes jégre öntjük. A jég elolvadása után választótölcsében éterrel extraháljuk és a szerves fázist elöntjük. a vizes fázist aktívszénnel 40 °C-on 10 percig derítjük, majd a szűrlethez 10 ml 25%-os KBr oldatot öntünk és a tejszerűvé vált elegyet 1 órára fagyasztóba tesszük, majd a kivált A kivált kristályokat üvegszűrőn szűrjük, kevés acetonnal éséterrel mossuk, vákuumban szárítjuk, exikkátorban tároljuk. Ha szükséges átkristályosítható metanolból éter segítségével.

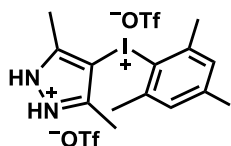


4-Tolil(2-tienil)jodónium bromid (305l)^{324,325} Fehér kristályos anyag (215 mg; 0,56 mmol; kitermelés: 28%) Op.: 160-162 °C, (Lit.: 195 °C, 180-185 °C). ¹H NMR (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,07 (d; $J = 8,2$ Hz; 2H); 7,92 (d; $J = 3,5$ Hz; 1H); 7,87 (d; $J = 5,1$ Hz; 1H); 7,28 (d; $J = 8,1$ Hz; 2H); 7,16 – 7,06 (m; 1H); 2,32 (s; 3H) ppm. ¹³C NMR (63 MHz, DMSO-*d*₆) δ 141,99;

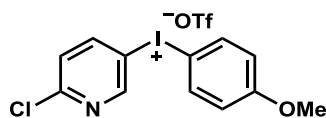
139,03; 136,07; 134,57; 132,07; 129,30; 117,80; 105,86; 20,86 ppm. IR (ATR) ν_{\max} 3395, 3077, 3054, 1632, 1581, 1572, 1484, 1456, 1439, 1385, 1295, 1247, 1221, 1210, 1178, 1172, 1116, 1022, 991, 821, 732, 720, 586, 510, 460 cm^{-1} .



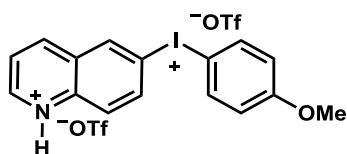
4-Metoxifenil(2-tienil)jodónium bromid (305m)³²⁴ Fehér kristályos anyag (368 mg; 0,92 mmol; kitermelés: 46%) Op.: 175 °C (bomlik), (Lit.: 196 °C; 180-185 °C) ^1H NMR (250 MHz, DMSO- d_6) δ 8,10 (d; J = 8,9 Hz; 2H); 7,87 (dd; J = 8,3; 4,4 Hz; 2H); 7,09 (dd; J = 5,1; 3,8 Hz; 1H); 7,01 (d; J = 9,0 Hz; 2H); 3,78 (s; 3H) ppm. ^{13}C NMR (63 MHz, DMSO- d_6) δ 161,44; 138,55; 136,55; 135,70; 129,13; 117,02; 110,67; 105,96; 55,63 ppm. IR (ATR) ν_{\max} 1480, 1472, 1382, 1217, 1210, 1180, 1112, 1081, 1073, 1046, 999, 965, 938, 913, 840, 833, 803, 793, 717, 707, 688, 675, 661, 650, 642, 622, 611, 604, 596, 590, 574, 563 cm^{-1} .



Mezitil(2,5-dimetil-3-pirazólium)jodónium bisztriflát (305at)³²³ 25 ml-es egynyakú gömb-lombikba bemérjük a 4-jód-3,5-dimetilpirazolt (444 mg; 2,0 mmol) és 20 ml diklórmétánban oldjuk, majd mágneses kevertetés közben becsepegtetjük a TfOH-t (702 μl ; 8,0 mmol; 4 equiv) és az elegyet 5 percig kevertetjük szobahőn, mielőtt a *m*-CPBA-t (*m*CPBA: 70% max.; 863 mg; 3,5 mmol; 1,75 ekv.) hozzáadnánk. Majd a mezitilént (336 μl ; 2,4 mmol, 1,2 equiv) mérjük be és a lombikot szeptummal lezárva 60°C-os olajfürdőn 30 percig kevertetjük. Ezután a lombikot lehűtjük szobahőre és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A maradékhoz 10 ml étert adva 0°C-on 30 percig kevertetjük és a kivált kristályokat üvegszűrőn szűrjük, 3 \times 3 ml éterrel mossuk, vákuumban szárítjuk. Halványbarna kristályos anyag (1,106 g; 1,56 mmol; kitermelés: 86%) Op.: 142-145 °C, (Lit.: 148-152 °C, 169-171 °C). ^1H NMR (250 MHz, MeOD) δ 7,06 (s; 2H); 2,50 (s; 6H); 2,23 (s; 6H); 2,20 (s; 3H) ppm. ^{13}C NMR (63 MHz, MeOD) δ 149,99; 145,41; 142,94; 131,38; 121,76 (q, J = 318,5 Hz); 121,31; 114,18; 81,59; 66,86; 49,00; 26,68; 20,88; 15,41; 12,24 ppm. IR (ATR) ν_{\max} 2926, 2700, 1589, 1452, 1291, 1267, 1216, 1158, 1020, 983, 942, 851, 811, 756, 749, 631, 574, 551, 540, 514 cm^{-1} .



6-Klórpíridin-3-il(4-metoxifenil)jodónium triflát (305av)^{175,176} 25 ml-es egy nyakú lombikba bemérjük a *m*-klórperbenzoesavat (*m*-CPBA: 70% max.; 535 mg, 2.17 mmol), a 2-klór-5-jódpiridint (478,9 mg; 2,0 mmol) és mágneses kevertetés közben 8 ml diklórmétánban oldjuk. Szobahőn, kevertetés közben becsepegtetjük a lombikba a trifluormetánszulfonsavat (527 μ l, 6.0 mmol, 3 ekv.) és további 10 percig kevertetjük ezen a hőmérsékleten. Az átlátszóvá és sárgára vált oldatot -78 °C-ra hűtjük és hozzácsepegtetjük az anizolt (236 μ l, 2.17 mmol) 8 ml diklórmétánnal készített oldatát és 10 percig kevertetjük ezen a hőmérsékleten. Majd az oldószert rotációs vákuumbepárlón eltávolítjuk és a maradékot 2 ml éterrel 10 percig kevertetjük szobahőn. A kristályossá vált elegyet 30 percre fagyastóba tesszük és a kristályokat üvegszűrőn hidegen szűrjük, hideg éterrel mossuk, vákuumban szárítjuk. Világosszürke kristályos anyag (732,2 mg; 1,48 mmol; kitermelés: 74%) Op.: 92-98 °C, (Lit.:101-103 °C). ¹H NMR (250 MHz, DMSO) δ 9,12 (d; J = 2,2 Hz; 1H); 8,64 (dd; J = 8,5; 2,4 Hz; 1H); 8,28 – 8,10 (m; 2H); 7,72 (d; J = 8,5 Hz; 1H); 7,19 – 7,01 (m; 2H); 3,79 (s; 3H) ppm. ¹³C NMR (63 MHz, DMSO) δ 162,20; 154,02; 153,19; 145,25; 137,33; 127,54; 120,68 (q; J = 322,5 Hz); 117,66; 114,57; 105,68; 55,76 ppm. IR (ATR) ν_{\max} 3078, 3054, 1582, 1571, 1444, 1256, 1184, 1158, 1020 cm^{-1} .



4-Metoxifenil(7-kinolil)jodónium bisztriflát (305au) 25 ml-es egynyakú gömblombikba bemérjük a 7-jódkinolint (510 mg; 2,0 mmol) és 13.3 ml diklórmétánban oldjuk, majd mágneses kevertetés közben becsepegtetjük a trifluormetánszulfonsavat (702 μ l; 8,0 mmol; 4 equiv) és az elegyet 5 percig kevertetjük szobahőn, mielőtt a *m*-klórperbenzoesavat (*m*CPBA: 70% max.; 863 mg; 3,5 mmol; 1,75 ekv.) hozzáadnánk. Majd a lombikot szeptummal lezárva 60 °C-os olajfürdőn 30 percig kevertetjük. Ezután a lombikot lehűtjük 0 °C-ra és 72 μ l vizet (4,0 mmol, 2 equiv) majd ezután az anizolt (261 μ l, 2,4 mmol, 1,2 ekv.) adjuk a szeptumon keresztül a reakcióelegyhez. Még 15 percig 0 °C-on kevertetjük az elegyet és az oldószert rotációs vákuumbepárlón eltávolítjuk és a maradékot 1-3 ml éterrel 30 percig kevertetjük 0 °C-on. A kristályossá vált elegyet üvegszűrőn szűrjük, 3 \times 3 ml éterrel mossuk, vákuumban szárítjuk. Fehéres kristályos anyag (1,097 g; 1,66 mmol; kitermelés: 83%) Op.: 179-184 °C.

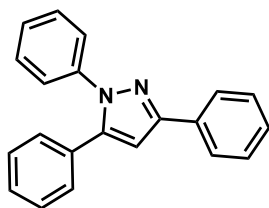
^1H NMR (250 MHz, D_3COD) δ 9,34 (d; $J = 5,3$ Hz; 1H); 9,22 (dd; $J = 9,0$; 5,1 Hz; 2H); 8,71 (dd; $J = 9,1$; 1,8 Hz; 1H); 8,33–8,12 (m; 4H); 7,06 (d; $J = 9,1$ Hz; 2H); 3,81 (s; 3H) ppm. ^{13}C NMR (63 MHz, D_3COD) δ 164,88; 149,35; 148,81; 139,43; 139,10; 138,33; 131,46; 125,64; 124,96; 121,76 (q; $J = 318,7$ Hz); 119,15; 116,86; 104,74; 56,41 ppm. IR (ATR) ν_{max} 3080; 2817; 2762; 1646; 1590; 1577; 1566; 1487; 1462; 1442; 1307; 1275; 1257; 1231; 1216; 1174; 1139; 1020; 991; 939; 914; 898; 847; 835; 815; 769; 759; 748; 633; 618; 588; 575 cm^{-1} . HRMS számolt $\text{C}_{16}\text{H}_3\text{INO}$ $[\text{M}-\text{HOTf}-\text{OTf}]^+$ 362,0042 mért 362,0054

6.2.2.4. A nem-szimmetrikus jodóniumsók reaktivitásának vizsgálata

5,5 mg, 0,025 mmol, 1,0 ekv. 3,5-difenilpirazolt és 0,0275 mmol, 1,1 ekv. jodóniumsót bemérünk egy 4 ml-es csavaros kupakos kis üvegbe és mágneses kevertetés közben 1 ml 25%-os ammónia oldat–diklórétán 1:1 elegyével oldjuk és szobahőn kevertetjük a reakció lejátszódásáig. A toluolos fázisból 20 perc után diklórmetánba mintát veszünk és GC-MS segítségével mérjük a keletkezett termékek mennyiségét.

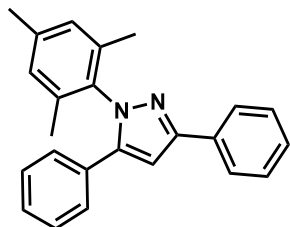
6.2.3. *N*-aril pirazolok előállítása preparatív méretben

1,0 ekvivalens pirazolt és 1,1 ekvivalens jodóniumsót bemérünk egy csavaros kupakos kis üvegbe és mágneses kevertetés közben annyi 25%-os ammónia oldat - toluol 1:1 elegyével oldjuk, hogy 0,025 M koncentrációjú oldatot kapjunk és szobahőn kevertetjük a reakció lejátszódásáig. A reakcióelegyet fél térfogat diklórmetánnal választótölcsérbe mossuk és a vizes fázist még kétszer fél térfogat diklórmetánnal extraháljuk, majd az egyesített szerves fázist MgSO_4 -en szárítjuk; szűrjük; bepároljuk. A kapott nyersteget a jodóniumsóból keletkezett aril-jodidtól flash kromatográfiával választjuk el hexán - etil-acetát eluenst alkalmazva.

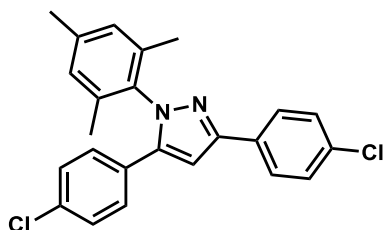


1,3,5-triFenil-1*H*-pirazol (321)^{326,327} Sárgás-fehér kristályos anyag (124,6 mg; 0,42 mmol; kitermelés: 84%). R_f : 0,42 (hexán-EtOAc, 10:1) Op.: 135-137 °C; (Lit.: 136 °C). ^1H NMR (250 MHz; CDCl_3) δ 7,87 – 7,79 (m; 1H); 7,38 – 7,13 (m; 7H); 6,72 (s; 1H) ppm. ^{13}C NMR (63 MHz; CDCl_3) δ 152,05; 144,48; 140,23; 133,14; 130,67; 128,99; 128,84; 128,74; 128,57; 128,39; 128,10; 127,51; 125,92; 125,39; 105,31 ppm. MS (EI; 70 eV): m/z (% relatív

intenzitás; ion): 296 (100, $[M^+]$), 267 (5), 218 (5), 192 (15), 180 (10), 165 (30), 147 (10), 133 (10), 116 (10), 89, (15), 77 (65). IR (ATR) ν_{\max} 1595, 1546, 1494, 1482, 1455, 1433, 1414, 1362, 1311, 1213, 1174, 1159, 1086, 1072, 1064, 1034, 1020, 1000, 972, 957, 921, 843, 814, 777, 770, 763, 700, 691, 680, 667, 598, 524 cm^{-1} .

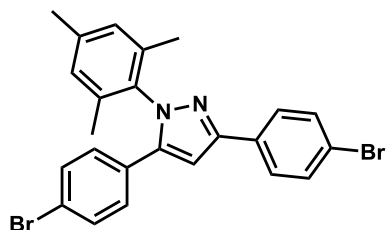


N-Mezitil-3,5-difenil-1H-pirazol (325a) Színtelen olaj (320,6 mg; 0,948 mmol; kitermelés: 95%). R_f : 0,46 (hexán-EtOAc, 10:1). ^1H NMR (250 MHz; CDCl_3) δ 8,03 – 7,95 (m; 2H); 7,47 (t; $J = 7,3$ Hz; 2H); 7,38 (d; $J = 7,2$ Hz; 1H); 7,29 (s; 5H); 6,97 (s; 3H); 2,36 (s; 3H); 2,03 (s; 6H) ppm. ^{13}C NMR (63 MHz; CDCl_3) δ 151,83; 145,24; 138,94; 136,39; 136,09; 133,49; 130,32; 130,28; 129,20; 128,69; 128,60; 128,17; 127,86; 127,20; 125,83; 102,59; 21,26; 17,77 ppm. MS (EI; 70 eV): m/z (% relatív intenzitás; ion): 337 (95, $[M^+]$), 323 (100), 261 (20), 234 (40), 189 (10), 104 (10), 77 (15). IR (ATR) ν_{\max} 3040, 2952, 2919, 2856, 1605, 1546, 1484, 1460, 1407, 1377, 1357, 1300, 1283, 1213, 1183, 1156, 1104, 1074, 1027, 1000, 974, 956, 943, 912, 852, 803, 757, 747, 733, 714, 689, 667, 626, 618, 602, 576, 540, 517, 497, 483, 449 cm^{-1} . HRMS számolt $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_2$ $[M+H]^+$ 339,1861 mért 339,1862

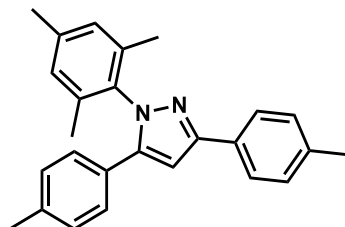


3,5-bis(4-Klórfenil)-1-mezitil-1H-pirazol (325b) Sárgás-fehér olaj (106,6 mg; 0,26 mmol; kitermelés: 65%). R_f : 0,55 (hexán-EtOAc, 10:1) Op .: 112-113 $^{\circ}\text{C}$. ^1H NMR (250 MHz; CDCl_3) δ 7,75 (d; $J = 8,5$ Hz; 2H); 7,28 (d; $J = 8,5$ Hz; 2H); 7,13 (d; $J = 8,6$ Hz; 2H); 7,02 (d; $J = 8,6$ Hz; 2H); 6,83 (s; 2H); 6,76 (s; 1H); 2,22 (s; 3H); 1,85 (s; 6H) ppm. ^{13}C NMR (63 MHz; CDCl_3) δ 150,93; 144,32; 139,35; 135,97; 134,36; 133,72; 131,86; 129,37; 128,95; 128,89; 128,56; 128,45; 127,11; 102,66; 21,25; 17,71 ppm. MS (EI; 70 eV): m/z (% relatív intenzitás; ion): 408 (70), 406 (95, $[M^+]$), 393 (70), 391 (100), 295 (30), 268 (70), 178(15), 138, (40), 115 (20), 103 (10), 91 (35), 77 (25). IR (ATR) ν_{\max} 2958, 2920, 2853, 1601, 1478, 1439, 1406, 1377, 1352, 1341, 1290, 1274, 1229, 1209, 1186, 1174, 1106, 1091, 1065, 1035,

1012, 975, 955, 945, 848, 837, 828, 779, 754, 740, 728, 721, 715, 685, 632, 626, 607, 575, 546, 535, 518, 503, 486 cm⁻¹. HRMS számolt C₂₄H₂₁Cl₂N₂ [M+H]⁺ 407,1082 mért 407,1081

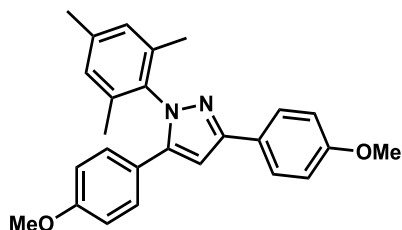


3,5-bisz(4-Brómfenil)-1-mezitil-1H-pirazol (325c) Fehér kristályos anyag (188,9 mg; 0,38 mmol; kitermelés: 76%). R_f: 0,53 (hexán-EtOAc, 10:1) Op.: 131-132 °C. ¹H NMR (250 MHz; CDCl₃) δ 7,79 (d; *J* = 8,5 Hz; 2H); 7,54 (d; *J* = 8,5 Hz; 2H); 7,39 (d; *J* = 8,5 Hz; 2H); 7,06 (d; *J* = 8,5 Hz; 2H); 6,93 (s; 2H); 6,87 (s; 1H); 2,33 (s; 3H); 1,95 (s; 6H) ppm. ¹³C NMR (63 MHz; CDCl₃) δ 150,97; 144,39; 139,43; 135,98; 132,26; 131,94; 131,87; 129,41; 128,99; 128,73; 127,46; 122,65; 121,96; 102,67; 21,29; 17,74 ppm. MS (EI; 70 eV): *m/z* (% relatív intenzitás; ion): 498 (55), 496 (100, [M⁺]), 494 (55), 483 (50), 481 (100), 479 (50), 415 (10), 341 (30), 339 (30), 314 (70), 312(70), 232 (30), 218 (40), 200 (30), 184 (45), 182 (45), 160 (50), 115 (50), 103 (45), 91 (75), 77 (60). IR (ATR) ν_{max} 1475, 1438, 1403, 1378, 1349, 1289, 1268, 1211, 1186, 1105, 1070, 1033, 1011, 975, 963, 954, 946, 848, 833, 826, 818, 780, 733, 717, 685, 630, 605, 574, 539, 518, 503, 481, 467, 449, 424, 419, 414 cm⁻¹. HRMS számolt C₂₄H₂₁Br₂N₂ [M+H]⁺ 495,0071 mért 495,0085

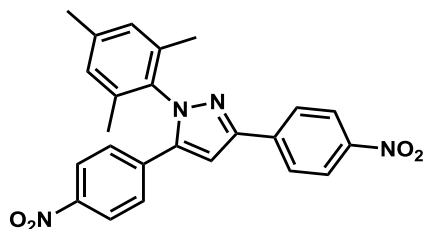


3,5-bisz(4-Tolil)-1-mezitil-1H-pirazol (325d) Sárgás olaj (151,4 mg; 0,41 mmol; kitermelés: 83%). R_f: 0,50 (hexán-EtOAc, 10:1) Mp.: 114-115 °C. ¹H NMR (250 MHz; CDCl₃) δ 7,85 (d; *J* = 8,1 Hz; 2H); 7,25 (d; *J* = 8,0 Hz; 2H); 7,12 (t; *J* = 8,0 Hz; 4H); 6,93 (s; 2H); 6,88 (s; 1H); 2,41 (s; 3H); 2,34 (s; 3H); 2,32 (s; 3H); 2,00 (s; 6H) ppm. ¹³C NMR (63 MHz; CDCl₃) δ 151,84; 145,20; 138,83; 138,00; 137,54; 136,56; 136,19; 130,79; 129,37; 129,31; 129,16; 127,53; 127,06; 125,76; 102,10; 21,38; 21,29; 21,26; 17,77 ppm. MS (EI; 70 eV): *m/z* (% relatív intenzitás; ion): 366 (90, [M⁺]), 351 (100), 275 (15), 248 (70), 232 (10), 281 (15), 175, (30), 118 (50), 103 (10), 91 (55), 77 (20). IR (ATR) ν_{max} 2914, 2857, 1495, 1438, 1377, 1349, 1280, 1264, 1218, 1205, 1181, 1113, 1069, 1035, 1022, 976, 965, 956, 943, 856, 828, 819,

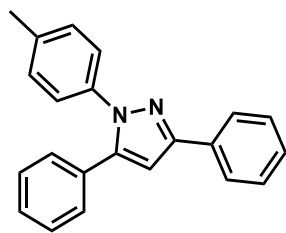
784, 745, 722, 716, 692, 640, 614, 594, 573, 539, 521, 498, 485 cm^{-1} . HRMS számolt $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 367,2174 mért 367,2176



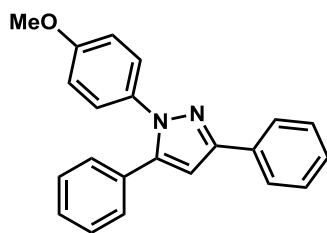
3,5-bisz(4-Metoxifenil)-1-mezitil-1H-pirazol (325e) Fehér kristályos anyag (157,6 mg; 0,40 mmol; kitermelés: 79%). R_f : 0,21 (hexán-EtOAc, 10:1) Op.: 134-136 °C. ^1H NMR (250 MHz; CDCl_3) δ 7,88 (d; J = 8,7 Hz; 2H); 7,15 (d; J = 8,8 Hz; 2H); 6,99 (s; 2H); 6,93 (s; 2H); 6,85 – 6,72 (m; 3H); 3,84 (s; 3H); 3,76 (s; 3H); 2,33 (s; 3H); 2,00 (s; 6H) ppm. ^{13}C NMR (63 MHz; CDCl_3) δ 159,47; 159,41; 151,53; 144,95; 138,79; 136,48; 136,18; 129,14; 128,47; 127,04; 126,42; 122,92; 114,05; 113,98; 101,43; 55,36; 55,22; 21,22; 17,75 ppm. MS (EI; 70 eV): m/z (% relatív intenzitás; ion): 398 (100, $[\text{M}^+]$), 383 (90), 291 (10), 264 (50), 221 (10), 199 (15), 165, (10), 134 (20), 91 (15), 77 (15). IR (ATR) ν_{max} 2999, 2962, 2920, 2837, 1611, 1582, 1547, 1496, 1466, 1452, 1438, 1393, 1376, 1356, 1301, 1293, 1257, 1245, 1212, 1184, 1170, 1107, 1076, 1056, 1029, 972, 956, 941, 866, 831, 809, 789, 747, 731, 722, 693, 662, 637, 615, 594, 574, 536, 512, 497, 466, 447, 435, 425, 407, 400 cm^{-1} . HRMS számolt $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 399,2073 mért 399,2072



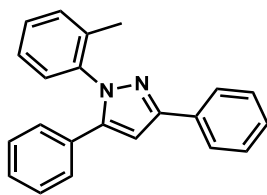
3,5-bisz(4-Nitrofenil)-1-mezitil-1H-pirazol (325f) Sárga kristályos anyag (157,5 mg; 0,50 mmol; kitermelés: 74%). R_f : 0,56 (hexán-EtOAc; 4:1) Op.: 210-214 °C. ^1H NMR (250 MHz; CDCl_3) δ 8,30 (d; J = 8,8 Hz; 1H); 8,11 (dd; J = 16,5; 8,9 Hz; 2H); 7,37 (d; J = 8,9 Hz; 1H); 7,14 (s; 1H); 6,98 (s; 1H); 2,36 (s; 2H); 1,96 (s; 4H) ppm. ^{13}C NMR (63 MHz; CDCl_3) δ 150,12; 147,52; 143,64; 140,16; 139,14; 135,68; 135,50; 129,72; 127,81; 126,35; 124,29; 124,18; 104,79; 21,34; 17,71 ppm. MS (EI; 70 eV): m/z (% relatív intenzitás; ion): 398 (100, $[\text{M}^+]$), 383 (90), 291 (10), 264 (50), 221 (10), 199 (15), 165, (10), 134 (20), 91 (15), 77 (15). IR (ATR) ν_{max} 1596, 1541, 1518, 1508, 1491, 1478, 1445, 1376, 1338, 1286, 1214, 1194, 1107, 1075, 1036, 1010, 976, 956, 943, 858, 852, 831, 795, 751, 730, 710, 701, 693, 678, 635, 623, 607 cm^{-1} . HRMS számolt $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 429,1563 mért 429,1565



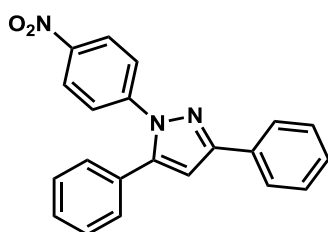
3,5-Difenil-1-(*p*-tolil)-1H-pirazol (325g)³²⁸ Sárgás-fehér kristályos anyag (142,5 mg; 0,46 mmol; kitermelés: 92%). R_f : 0,35 (hexán-EtOAc; 10:1) Op.: 104-108 °C (Lit.: 106-108 °C); ^1H NMR (250 MHz; CDCl_3) δ 7,84 – 7,77 (m; 2H); 7,28 (t; $J = 7,4$ Hz; 2H); 7,19 (d; $J = 7,2$ Hz; 1H); 7,16 – 7,09 (m; 7H); 6,98 (d; $J = 8,2$ Hz; 2H); 6,67 (s; 1H); 2,19 (s; 3H) ppm, ^{13}C NMR (63 MHz; CDCl_3) δ 151,73; 144,32; 137,74; 137,34; 133,14; 130,65; 129,52; 128,74; 128,66; 128,47; 128,23; 127,96; 125,84; 125,19; 104,97; 21,13 ppm. MS (EI; 70 eV): m/z (% relatív intenzitás; ion): 310 (100, $[\text{M}^+]$), 295 (5), 282 (5), 267 (5), 206 (10), 191 (10), 178 (5), 165 (10), 154 (10), 104, (5), 91 (20), 77 (15). IR (ATR) ν_{max} 3038, 2917, 1603, 1545, 1511, 1479, 1462, 1435, 1412, 1380, 1361, 1308, 1286, 1263, 1211, 1177, 1156, 1108, 1087, 1077, 1065, 1044, 1027, 1020, 1000, 971, 956, 943, 917, 848, 822, 809, 805, 761, 721, 710, 691, 676, 667, 624, 617, 593, 524, 503, 493, 452, 440, 422, 418, 401 cm^{-1} .



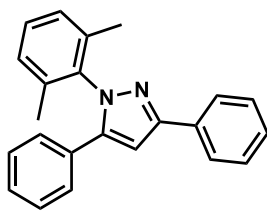
3,5-Difenil-1-(*p*-anizil)-1H-pirazol (325h) Sárgás-fehér kristályos anyag (46,6 mg; 0,14 mmol; kitermelés: 29%). R_f : 0,34 (hexán-EtOAc; 10:1) Op.: 115-117 °C (Lit.: 128-130 °C); ^1H NMR (250 MHz; CDCl_3) δ 7,88 – 7,78 (m; 2H); 7,33 (t; $J = 7,3$ Hz; 2H); 7,25 – 7,14 (m; 8H); 6,77 (d; $J = 8,9$ Hz; 2H); 6,72 (s; 1H); 3,70 (s; 3H) ppm. ^{13}C NMR (63 MHz; CDCl_3) δ 158,97; 151,64; 144,49; 133,36; 133,09; 130,58; 128,78; 128,73; 128,55; 128,31; 128,05; 126,87; 125,91; 114,20; 104,73; 55,57 ppm. MS (EI; 70 eV): m/z (% relatív intenzitás; ion): 310 (100, $[\text{M}^+]$), 295 (5), 282 (5), 267 (5), 206 (10), 191 (10), 178 (5), 165 (10), 154 (10), 104, (5), 91 (20), 77 (15). IR (ATR) ν_{max} 3065, 3012, 2961, 2932, 2836, 1604, 1585, 1545, 1518, 1511, 1481, 1461, 1450, 1441, 1413, 1362, 1300, 1252, 1215, 1181, 1169, 1155, 1105, 1086, 1068, 1029, 998, 982, 973, 955, 934, 919, 846, 818, 808, 804, 770, 760, 729, 712, 691, 678, 667, 641, 623, 616, 593, 532, 503, 483 cm^{-1} .



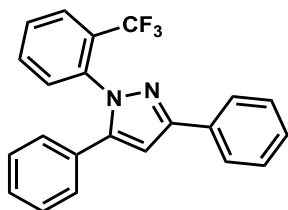
3,5-Difenil-1-(o-tolil)-1H-pirazol (325j)³²⁹ Sárgás-fehér kristályos anyag (120 mg; 0,39 mmol; kitermelés: 77% diklórmétánból); (128 mg; 0,41 mmol; kitermelés: 83% toluolból). R_f : 0,38 (hexán-EtOAc; 10:1) Op.: 86-89 °C (Lit.: 95-96 °C); ^1H NMR (250 MHz; CDCl_3) δ 8,04 – 7,91 (m; 1H); 7,46 (dd; J = 8,0; 6,5 Hz; 1H); 7,40 – 7,22 (m; 5H); 6,92 (s; 1H); 2,07 (s; 2H) ppm, ^{13}C NMR (63 MHz; CDCl_3) δ 151,80; 145,56; 139,58; 135,76; 133,26; 131,18; 130,29; 129,10; 128,73; 128,54; 128,30; 128,23; 128,01; 127,95; 126,76; 125,87; 103,27; 17,79 ppm. MS (EI; 70 eV): m/z (% relatív intenzitás; ion): 310 (100, $[\text{M}^+]$), 295 (50), 387 (30), 233 (20), 206 (40), 191 (10), 178 (10), 165 (15), 154 (15), 104, (30), 91 (15), 77 (15). IR (ATR) ν_{max} 3040, 2924, 2851, 1604, 1584, 1545, 1493, 1484, 1461, 1411, 1381, 1360, 1281, 1212, 1203, 1186, 1173, 1155, 1123, 1082, 1074, 1065, 1028, 1000, 973, 955, 946, 912, 864, 795, 767, 751, 726, 716, 691, 671, 602, 561, 531, 512, 503, 460, 453, 432, 420, 402 cm^{-1} .



1-(4-Nitrofenil)-3,5-difenil-1H-pirazol (325i)³³⁰ Sárgás-fehér kristályos anyag (144,1 mg; 0,42 mmol; kitermelés: 84%). R_f : 0,34 (hexán-EtOAc; 10:1) Op.: 104-106 °C; (Lit.: 137-138 °C). ^1H NMR (250 MHz; CDCl_3) δ 8,22 – 8,14 (m; 2H); 7,93 (dd; J = 8,2; 1,4 Hz; 2H); 7,63 – 7,51 (m; 2H); 7,43 (ddd; J = 10,0; 8,6; 5,3 Hz; 6H); 7,35 – 7,27 (m; 2H); 6,86 (s; 1H) ppm, ^{13}C NMR (63 MHz; CDCl_3) δ 153,44; 145,97; 145,10; 145,04; 132,43; 130,25; 129,25; 129,09; 128,99; 128,92; 128,75; 126,07; 124,62; 124,55; 107,34 ppm. MS (EI; 70 eV): m/z (% relatív intenzitás; ion): 341 (100, $[\text{M}^+]$), 294 (40), 190 (15), 179 (10), 165 (10), 146 (15), 102, (10), 89 (10), 77 (20). IR (ATR) ν_{max} 2922, 1613, 1594, 1552, 1506, 1499, 1488, 1459, 1449, 1435, 1406, 1368, 1327, 1308, 1262, 1219, 1171, 1110, 1084, 1076, 1066, 1025, 966, 952, 917, 854, 821, 764, 753, 700, 689, 671, 664, 631, 619, 615, 598, 542, 522, 493, 480 cm^{-1} .

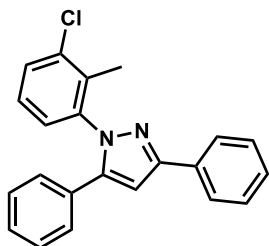


1-(2,6-Xilil)-3,5-difenil-1H-pirazol (325k) Színtelen kristályos anyag (153,8 mg; 0,47 mmol; kitermelés: 95%). R_f : 0,39 (hexán-EtOAc; 10:1) Op.: 124-126 °C ^1H NMR (250 MHz; CDCl_3) δ 8,07 – 8,00 (m; 1H); 7,49 (dd; J = 8,0; 6,6 Hz; 1H); 7,40 (d; J = 7,2 Hz; 1H); 7,34 – 7,24 (m; 1H); 7,16 (d; J = 7,6 Hz; 1H); 7,00 (s; 1H); 2,10 (s; 1H) ppm. ^{13}C NMR (63 MHz; CDCl_3) δ 151,98; 145,21; 138,88; 136,50; 133,41; 130,13; 129,16; 128,67; 128,57; 128,47; 128,21; 127,89; 127,15; 125,82; 102,66; 17,79 ppm. MS (EI; 70 eV): m/z (% relatív intenzitás; ion): 324 (100, $[\text{M}^+]$), 309 (95), 247 (30), 220 (40), 204 (15), 189 (10), 178 (10), 165 (10), 154 (20), 104, (30), 91 (10), 77 (35). IR (ATR) ν_{max} 3039, 2922, 2853, 1603, 1547, 1484, 1474, 1460, 1406, 1379, 1356, 1326, 1304, 1282, 1254, 1208, 1184, 1175, 1162, 1153, 1104, 1079, 1072, 1028, 999, 971, 955, 909, 837, 793, 777, 769, 754, 745, 709, 690, 606, 590, 556, 524, 509, 496 cm^{-1} . HRMS számolt $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 325,1705 mért 325,1709

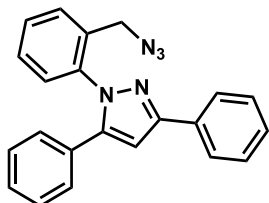


3,5-Difenil-1-(o-trifluorometilfenil)-1H-pirazol (325l) Sárgás-fehér kristályos anyag (155,5 mg; 0,43 mmol; kitermelés: 85%). R_f : 0,33 (hexán-EtOAc; 10:1) Op.: 104-106 °C. ^1H NMR (250 MHz; CDCl_3) δ 7,90 – 7,78 (m; 1H); 7,73 (dd; J = 5,6; 3,8 Hz; 1H); 7,46 (dd; J = 5,5; 3,8 Hz; 1H); 7,36 (dd; J = 11,5; 4,5 Hz; 1H); 7,30 – 7,22 (m; 1H); 7,22 – 7,10 (m; 3H); 6,79 (s; 1H) ppm. ^{13}C NMR (63 MHz; CDCl_3) δ 152,26; 146,33; 138,28 (dd; J = 3,5; 1,8 Hz); 133,00; 132,61; 130,77; 129,97; 129,38; 128,79; 128,62; 128,37 (t; J = 6,6 Hz); 127,91 (d; J = 4,9 Hz); 126,10; 104,28; 29,83 (q; J = 3,5 Hz) ppm. ^{19}F NMR (235 MHz; CDCl_3) δ -59,92 (s) ppm. MS (EI; 70 eV): m/z (% relatív intenzitás; ion): 310 (100, $[\text{M}^+]$), 295 (50), 387 (30), 233 (20), 206 (40), 191 (10), 178 (10), 165 (15), 154 (15), 104, (30), 91 (15), 77 (15). IR (ATR) ν_{max} 3063, 2922, 1605, 1585, 1543, 1500, 1485, 1476, 1464, 1456, 1411, 1361, 1311, 1268, 1211, 1187, 1170, 1154, 1133, 1111, 1079, 1074, 1063, 1047, 1034, 1029, 1001, 992, 971, 962, 954, 916, 883, 853, 802, 783, 776, 769, 757, 725, 694, 675, 666, 641, 620, 606, 593, 530,

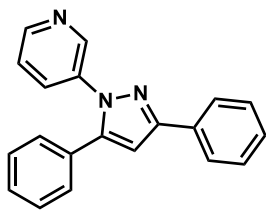
514, 504, 484, 461, 437, 419, 412, 402 cm^{-1} . HRMS számolt $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 365,1266 mért 365,1267



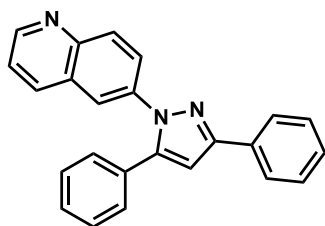
1-(3-Klór-2-tolil)-3,5-difenil-1H-pirazol (325m) Sárgás-fehér kristályos anyag (150,8 mg; 0,44 mmol; kitermelés: 87%). R_f : 0,57 (hexán-EtOAc; 10:1) Op.: 107-111 $^{\circ}\text{C}$. ^1H NMR (250 MHz; CDCl_3) δ 7,87 – 7,79 (m; 1H); 7,38 – 7,29 (m; 1H); 7,28 – 7,23 (m; 1H); 7,22 – 7,05 (m; 4H); 6,78 (s; 1H); 1,98 (s; 2H) ppm. ^{13}C NMR (63 MHz; CDCl_3) δ 152,20; 145,95; 140,83; 135,74; 134,81; 133,05; 130,00; 128,79; 128,68; 128,50; 128,21; 128,04; 127,07; 127,03; 125,93; 103,59; 15,42 ppm. MS (EI; 70 eV): m/z (% relatív intenzitás; ion): 344 (100, $[\text{M}^+]$), 343 (95), 329 (50), 309 (10), 267 (25), 240 (20), 204 (20), 154 (25), 104, (30), 89 (25), 77 (35). IR (ATR) ν_{max} 3038, 2927, 2853, 1598, 1572, 1543, 1484, 1473, 1459, 1445, 1408, 1380, 1359, 1306, 1269, 1213, 1201, 1182, 1150, 1079, 1028, 1011, 998, 970, 955, 914, 794, 770, 756, 720, 701, 689, 625, 616, 595, 541, 524, 504, 480, 439 cm^{-1} . HRMS számolt $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{ClN}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 345,1159 mért 345,1153



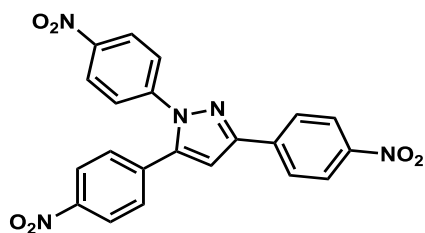
1-(2-(Azidometil)fenil)-3,5-difenil-1H-pirazol (325n) Sárgás-fehér kristályos anyag (172,1 mg; 0,49 mmol; kitermelés: 98%). R_f : 0,29 (hexán-EtOAc; 10:1) Op.: 86-88 $^{\circ}\text{C}$. ^1H NMR (250 MHz; CDCl_3) δ 7,84 (dd; $J = 8,2$; 1,2 Hz; 1H); 7,44 (d; $J = 7,6$ Hz; 1H); 7,39 – 7,31 (m; 2H); 7,30 – 7,04 (m; 4H); 6,81 (s; 1H); 4,33 (s; 1H) ppm. ^{13}C NMR (63 MHz; CDCl_3) δ 152,49; 145,95; 138,78; 133,27; 132,96; 129,89; 129,30; 128,92; 128,82; 128,71; 128,59; 128,55; 128,34; 128,30; 125,98; 104,13; 51,04 ppm. MS (EI; 70 eV): m/z (% relatív intenzitás; ion): 323 (100, $[\text{M}^+]$), 295 (90), 282 (40), 267 (15), 246 (80), 220 (70), 205 (15), 193 (25), 165 (40), 104, (30), 91 (20), 77 (55). IR (ATR) ν_{max} 2956, 2920, 2850, 2103, 1545, 1494, 1480, 1464, 1458, 1436, 1429, 1409, 1359, 1345, 1294, 1285, 1260, 1217, 1180, 1157, 1084, 1074, 1059, 1026, 971, 954, 913, 807, 769, 758, 736, 721, 694, 688, 667, 639, 619, 602, 538, 499, 453 cm^{-1} . HRMS számolt $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 352,1562 mért 352,1563



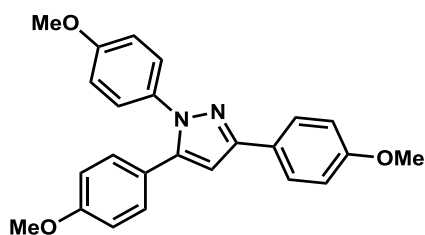
3,5-Difenil-1-(3-piridil)-1H-pirazol (325o) Sárgás-fehér kristályos anyag (119,3 mg; 0,40 mmol; kitermelés: 80%). R_f : 0,43 (hexán-EtOAc; 1,5:1) Op.: 83-86 °C. ^1H NMR (250 MHz; CDCl_3) δ 8,50 (d; $J = 2,2$ Hz; 1H); 8,35 (d; $J = 4,7$ Hz; 1H); 7,85 – 7,74 (m; 2H); 7,54 (dd; $J = 8,2$; 1,5 Hz; 1H); 7,28 (t; $J = 7,2$ Hz; 2H); 7,23 – 7,03 (m; 7H); 6,68 (s; 1H) ppm, ^{13}C NMR (63 MHz; CDCl_3) δ 152,79; 147,96; 145,85; 144,69; 136,60; 132,56; 131,86; 129,86; 128,72; 128,69; 128,66; 128,24; 125,76; 123,30; 105,89 ppm. MS (EI; 70 eV): m/z (% relatív intenzitás; ion): 297 (90, $[\text{M}^+]$), 296 (100), 269 (10), 220 (10), 193 (30), 166 (15), 139 (5), 102, (5), 89 (5), 79 (20), 78 (20). IR (ATR) ν_{max} 2920, 2852, 1631, 1602, 1590, 1575, 1546, 1485, 1478, 1460, 1443, 1422, 1405, 1358, 1306, 1261, 1217, 1191, 1175, 1159, 1107, 1084, 1077, 1062, 1030, 1022, 1001, 968, 953, 924, 917, 855, 847, 815, 762, 713, 690, 672, 667, 621, 614, 605, 524, 507, 493, 448, 412, 400 cm^{-1} . HRMS számolt $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 298,1344 mért 298,1348



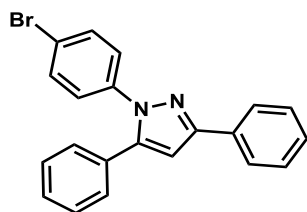
6-(3,5-Difenil-1H-pirazol-1-il)kinolin (325p) Sárga olaj (104,7 mg; 0,30 mmol; kitermelés: 60%). R_f : 0,34 (hexán-EtOAc; 1,5:1) ^1H NMR (250 MHz; CDCl_3) δ 8,78 (dd; $J = 4,2$; 1,5 Hz; 1H); 7,99 – 7,90 (m; 2H); 7,88 – 7,81 (m; 2H); 7,77 (d; $J = 2,2$ Hz; 1H); 7,56 (dd; $J = 9,0$; 2,3 Hz; 1H); 7,33 (t; $J = 7,3$ Hz; 2H); 7,29 – 7,22 (m; 2H); 7,19 (s; 5H); 6,76 (s; 1H) ppm. ^{13}C NMR (63 MHz; CDCl_3) δ 152,54; 150,72; 146,89; 144,70; 138,12; 136,31; 132,89; 130,40; 130,15; 128,83; 128,77; 128,71; 128,64; 128,25; 128,21; 127,13; 125,91; 122,82; 121,81; 105,87 ppm. MS (EI; 70 eV): m/z (% relatív intenzitás; ion): 347 (100, $[\text{M}^+]$), 319 (5), 270 (10), 242 (20), 216 (10), 189 (10), 140 (5), 128 (20), 115, (10), 101 (15), 89 (5), 77 (25). IR (ATR) ν_{max} 3040, 2923, 1624, 1596, 1570, 1549, 1500, 1484, 1458, 1429, 1408, 1357, 1321, 1303, 1285, 1229, 1215, 1177, 1156, 1120, 1075, 1063, 1027, 1000, 983, 955, 941, 909, 881, 862, 835, 794, 757, 728, 690, 668, 644, 637, 619, 610, 604, 592, 583, 541, 525, 518, 496, 475, 448 cm^{-1} . HRMS számolt $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{N}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 348,1501 mért 348,1500



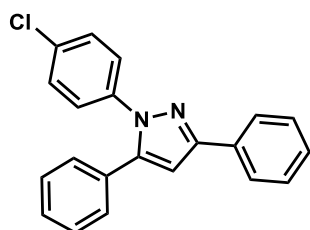
1,2,5-tri-*p*-Nitrofenil-1*H*-pirazol (325q)³³¹ Sárga kristályos anyag (135,7 mg; 0,31 mmol; kitermelés: 63%). R_f : 0,35 (hexán-EtOAc, 4:1) Op.: 255-257 °C; (Lit.: 218-222 °C). ^1H NMR (250 MHz; DMSO- d_6) δ 8,30 (ddd; $J = 31,0; 15,9; 8,7$ Hz; 8H); 7,66 (t; $J = 8,3$ Hz; 5H) ppm. ^{13}C NMR (63 MHz; DMSO- d_6) δ 150,50; 147,54; 147,34; 146,47; 143,80; 143,33; 138,11; 135,40; 130,10; 126,64; 125,92; 124,99; 124,41; 124,14; 109,23 ppm. MS (EI; 70 eV): m/z (%): 423 (4), 372 (5), 347 (9), 345 (22), 310 (16), 309 (100). IR (ATR) ν_{\max} 3119, 2925, 2851, 1594, 1546, 1508, 1420, 1338, 1293, 1218, 1188, 1107, 1075, 1065, 1013, 974, 954, 911, 860, 852, 831, 812, 752, 744, 711, 698, 633, 595, 569, 553, 531, 514 cm^{-1} . HRMS számolt $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{N}_5\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 432,0944 mért 432,0950



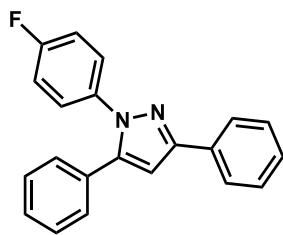
1,2,5-tri-*p*-Metoxifenil-1*H*-pirazol (325r)³³² Barnás-fehér kristályos anyag (21,3 mg; 0,06 mmol; kitermelés: 11%). R_f : 0,32 (hexán-EtOAc, 10:1) Op.: 132-137 °C; ^1H NMR (250 MHz; CDCl_3) δ 7,86 (d; $J = 8,7$ Hz; 2H); 7,29 (d; $J = 8,9$ Hz; 2H); 7,19 (d; $J = 8,7$ Hz; 2H); 6,96 (d; $J = 8,6$ Hz; 2H); 6,86 (t; $J = 8,8$ Hz; 4H); 6,69 (s; 1H); 3,85 (s; 3H); 3,82 (s; 3H); 3,80 (s; 3H) ppm. ^{13}C NMR (63 MHz; CDCl_3) δ 159,74; 159,67; 158,97; 151,23; 144,46; 133,14; 130,08; 128,65; 127,32; 127,01; 125,52; 122,83; 114,23; 114,15; 114,02; 103,76; 55,61; 55,42; 55,38 ppm. MS (EI; 70 eV): m/z (% relatív intenzitás; ion): 386 (100, $[\text{M}^+]$), 371 (15), 193 (10), 77 (10). IR (ATR) ν_{\max} 3001, 2955, 2926, 2853, 2834, 1612, 1575, 1555, 1512, 1494, 1463, 1445, 1432, 1397, 1360, 1349, 1302, 1291, 1243, 1168, 1106, 1072, 1066, 1027, 971, 955, 939, 834, 818, 808, 793, 750, 734, 720, 695, 656, 640, 611, 590, 534, 515, 488, 456, 422, 417 cm^{-1} . HRMS számolt $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 387,1709 mért 387,1710



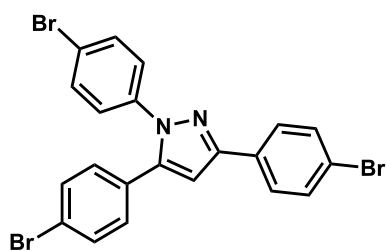
1-(4-Brómfenil)-3,5-difenil-1H-pirazol (325s)³³³ Fehér kristályos anyag (150 mg; 0,20 mmol; kitermelés: 80%). R_f : 0,53 (hexán-EtOAc; 10:1) Op.: 118-120 °C; (Lit.: 133-135 °C). ^1H NMR (250 MHz; CDCl_3) δ 7,81 (d; $J = 7,1$ Hz; 2H); 7,50 – 7,01 (m; 12H); 6,71 (s; 1H) ppm. ^{13}C NMR (63 MHz; CDCl_3) δ 152,38; 144,48; 139,21; 139,15; 133,53; 132,88; 132,09; 130,38; 128,86; 128,80; 128,76; 128,66; 128,28; 126,65; 125,91; 121,03; 105,76 ppm. MS (EI; 70 eV): m/z (% relatív intenzitás; ion): 464 (100, $[\text{M}^+]$), 450 (30), 387 (30), 337 (60), 321 (40), 259 (20), 218 (20), 189 (80), 119 (25), 91 (40). IR (ATR) ν_{max} 3060, 1899, 1604, 1587, 1545, 1491, 1482, 1457, 1449, 1434, 1414, 1398, 1362, 1301, 1283, 1208, 1180, 1100, 1081, 1073, 1062, 1026, 1010, 1002, 967, 955, 922, 915, 832, 809, 764, 741, 741, 710, 694, 678, 667, 629, 616, 595, 531, 518, 484, 470, 446, 401 cm^{-1} .



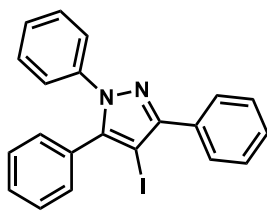
1-(4-Klórfenil)-3,5-difenil-1H-pirazol (325t)^{334,335} Fehér kristályos anyag (288 mg; 0,87 mmol; kitermelés: 87%). R_f : 0,53 (hexán-EtOAc; 10:1) Op.: 134-138 °C; (Lit.: 118-120 °C). ^1H NMR (250 MHz; CDCl_3) δ 7,83 (dd; $J = 8,2$; 1,3 Hz; 2H); 7,35 (dd; $J = 8,0$; 6,4 Hz; 2H); 7,29 – 7,11 (m; 10H); 6,73 (s; 1H) ppm, ^{13}C NMR (63 MHz; CDCl_3) δ 152,37; 144,56; 138,74; 133,13; 132,91; 130,41; 129,17; 128,88; 128,82; 128,77; 128,68; 128,29; 126,42; 125,94; 105,70 ppm. MS (EI; 70 eV): m/z (% relatív intenzitás; ion): 464 (100, $[\text{M}^+]$), 450 (30), 387 (30), 337 (60), 321 (40), 259 (20), 218 (20), 189 (80), 119 (25), 91 (40). IR (ATR) ν_{max} 1546, 1494, 1458, 1449, 1434, 1412, 1402, 1362, 1300, 1209, 1180, 1101, 1091, 1082, 1065, 1026, 1013, 969, 956, 914, 834, 818, 807, 762, 751, 714, 702, 694, 676, 667, 631, 616, 596, 543, 524, 503, 473, 443, 425, 419, 413 cm^{-1} .



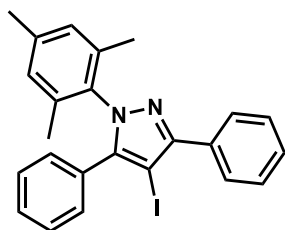
3,5-Difenil-1-(4-fluorfenil)-1H-pirazol (325u)³³⁶ Sárgás-fehér kristályos anyag 131,9 mg; 0,42 mmol; kitermelés: 84%. R_f : 0,53 (hexán-EtOAc; 10:1) Op.: 106-108 °C (Lit.: 106-107 °C). ^1H NMR (250 MHz; CDCl_3) δ 7,86 – 7,76 (m; 2H); 7,32 (dd; J = 11,4; 4,4 Hz; 2H); 7,18 (tdd; J = 7,2; 6,2; 4,2 Hz; 8H); 6,96 – 6,84 (m; 2H); 6,70 (s; 1H) ppm, ^{19}F NMR (235 MHz; CDCl_3) δ -113,94 (s) ppm. ^{13}C NMR (63 MHz; CDCl_3) δ 163,68; 159,74; 152,11; 144,57; 136,40; 136,35; 132,97; 130,40; 128,82; 128,77; 128,66; 128,53; 128,19; 127,20; 127,06; 125,90; 116,08; 115,71; 105,26 ppm. MS (EI; 70 eV): m/z (% relatív intenzitás; ion): 314 (100, $[\text{M}^+]$), 286 (5), 210 (15), 198 (15), 183 (15), 157 (5), 109, (10), 95 (20), 77 (15). IR (ATR) ν_{max} 3070, 3041, 2923, 2852, 1894, 1603, 1546, 1507, 1486, 1461, 1433, 1412, 1364, 1287, 1221, 1211, 1188, 1173, 1158, 1150, 1090, 1076, 1066, 1027, 1013, 1001, 973, 954, 936, 925, 917, 840, 819, 798, 774, 757, 726, 712, 696, 689, 678, 633, 625, 617, 591, 525, 508, 495, 449 cm^{-1} .



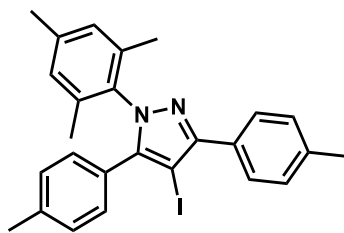
1,2,5-tri-*p*-Brómfenil-1H-pirazol (325v) Sárgás-fehér kristályos anyag (195,7 mg; 0,37 mmol; kitermelés: 73%). R_f : 0,42 (hexán-EtOAc, 10:1) Op.: 176-180 °C. ^1H NMR (250 MHz; CDCl_3) δ 7,77 (d; J = 8,5 Hz; 1H); 7,56 (d; J = 8,5 Hz; 1H); 7,50 (dd; J = 8,6; 2,0 Hz; 2H); 7,22 (d; J = 8,7 Hz; 1H); 7,13 (d; J = 8,5 Hz; 1H); 6,78 (s; 1H) ppm. ^{13}C NMR (63 MHz; CDCl_3) δ 151,47; 143,62; 138,80; 132,39; 132,13; 132,01; 131,65; 130,34; 129,07; 127,50; 126,73; 123,25; 122,45; 121,64; 105,74 ppm. IR (ATR) ν_{max} 2923, 2851, 1893, 1649, 1588, 1489, 1480, 1431, 1408, 1398, 1357, 1342, 1300, 1294, 1260, 1232, 1213, 1177, 1098, 1068, 1057, 1007, 968, 953, 939, 845, 830, 825, 815, 793, 750, 718, 709, 703, 681, 671, 632, 594, 547, 524, 488, 471 cm^{-1} . HRMS számolt $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{Br}_3\text{N}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 530,8707 mért 530,8712



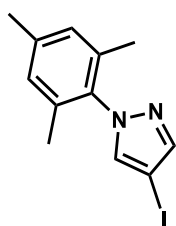
4-Jód-1,3,5-trifenil-1H-pirazol (320)³¹² Fehér kristályos anyag (147,8 mg; 0,35 mmol; kitermelés: 70%). R_f : 0,42 (hexán-EtOAc, 10:1) Op.: 151-153 °C; (Lit.: 139-140 °C) ^1H NMR (250 MHz; CDCl_3) δ 7,90 – 7,83 (m; 2H); 7,42 – 7,09 (m; 13H) ppm. ^{13}C NMR (63 MHz; CDCl_3) δ 153,08; 145,49; 140,00; 132,91; 130,61; 130,33; 129,15; 128,89; 128,68; 128,58; 128,54; 128,35; 127,62; 124,84; 63,72 ppm. MS (EI; 70 eV): m/z (% relatív intenzitás; ion): 498 (55), 422 (100, $[\text{M}^+]$), 294 (25), 189 (60), 180 (115), 165 (10), 147 (15), 115 (5), 89 (10), 77 (50). IR (ATR) ν_{max} 3065, 1591, 1495, 1477, 1458, 1450, 1444, 1431, 1397, 1357, 1350, 1328, 1318, 1256, 1202, 1181, 1169, 1159, 1147, 1087, 1072, 1028, 1001, 975, 961, 912, 834, 776, 767, 758, 738, 700, 691, 684, 676, 635, 615, 527, 516, 508, 463, 454, 424, 409 cm^{-1} .



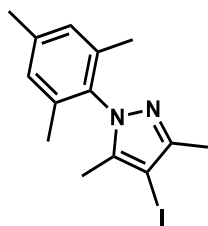
4-Jód-1-mezitil-3,5-difenil-1H-pirazol (323a) Sárgás-fehér kristályos anyag (209,1 mg; 0,45 mmol; kitermelés: 90%). R_f : 0,46 (hexán-EtOAc, 10:1) Op.: 163-166 °C. ^1H NMR (250 MHz; CDCl_3) δ 7,99 (dd; $J = 8,2; 1,6$ Hz; 2H); 7,53 – 7,38 (m; 3H); 7,31 (s; 5H); 6,84 (s; 2H); 2,26 (s; 3H); 2,01 (s; 6H) ppm. ^{13}C NMR (63 MHz; CDCl_3) δ 153,00; 146,68; 139,07; 135,99; 135,84; 133,23; 129,75; 129,01; 128,67; 128,37; 128,28; 60,49; 21,20; 17,89 ppm. MS (EI; 70 eV): m/z (% relatív intenzitás; ion): 464 (100, $[\text{M}^+]$), 449 (25), 387 (25), 337 (60), 322 (25), 299 (10), 284 (10), 189 (30), 119, (10), 91 (20), 77 (20). IR (ATR) ν_{max} , 3053, 3032, 2918, 2852, 1602, 1485, 1473, 1450, 1399, 1379, 1347, 1330, 1301, 1286, 1259, 1172, 1151, 1106, 1079, 1069, 1029, 1001, 967, 943, 916, 890, 860, 774, 767, 745, 729, 703, 693, 668, 640, 623, 614, 576, 555, 513, 440, 406, 402 cm^{-1} . HRMS számolt $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{IN}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 465,0828 mért 465,0834



4-Jód-1-mezitil-3,5-di-*p*-tolil-1*H*-pirazol (323b) Sárgás-fehér kristályos anyag (212,3 mg; 0,43 mmol; kitermelés: 96%). R_f : 0,57 (hexán-EtOAc, 10:1) Op.: 163-166 °C. ^1H NMR (250 MHz; CDCl_3) δ 7,91 (d; $J = 8,1$ Hz; 2H); 7,30 (d; $J = 8,0$ Hz; 2H); 7,22 (d; $J = 8,2$ Hz; 2H); 7,12 (d; $J = 8,1$ Hz; 2H); 6,86 (s; 2H); 2,44 (s; 3H); 2,33 (s; 3H); 2,28 (s; 3H); 2,03 (s; 6H) ppm. ^{13}C NMR (63 MHz; CDCl_3) δ 152,90; 146,56; 138,86; 138,80; 138,01; 136,12; 135,83; 130,40; 129,50; 128,97; 128,93; 128,49; 126,82; 60,37; 21,44; 21,16; 17,86 ppm. MS (EI; 70 eV): m/z (% relatív intenzitás; ion): 492 (100, $[\text{M}^+]$), 477 (30), 401 (20), 365 (70), 350 (45), 273 (10), 218 (20), 202 (50), 175 (10), 119 (20), 91, (40), 77 (15). IR (ATR) ν_{max} 3018, 2959, 2919, 2854, 1479, 1426, 1385, 1374, 1342, 1310, 1300, 1282, 1257, 1186, 1144, 1113, 1074, 1031, 1020, 967, 942, 882, 852, 843, 837, 818, 801, 749, 724, 720, 706, 693, 677, 639, 626, 608, 586, 576, 552, 525, 488, 471 cm^{-1} . HRMS számolt $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{IN}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 493,1141 mért 493,1145



4-Jód-1-mezitil-1*H*-pirazol (323c) Sárgás-fehér olaj (113,7 mg; 0,36 mmol; kitermelés: 72%). R_f : 0,51 (hexán-EtOAc, 10:1); ^1H NMR (250 MHz; CDCl_3) δ 7,73 (s; 1H); 7,48 (s; 1H); 6,94 (s; 2H); 2,33 (s; 3H); 1,97 (s; 6H) ppm. ^{13}C NMR (63 MHz; CDCl_3) δ 145,24; 139,36; 136,44; 135,77; 135,35; 129,02; 56,65; 21,20; 17,32 ppm. MS (EI; 70 eV): m/z (% relatív intenzitás; ion): 312 (85, $[\text{M}^+]$), 186 (100), 170 (90), 158 (80), 143 (40), 130 (15), 115, (30), 103 (15), 91 (30), 77 (25). IR (ATR) ν_{max} 3121, 2954, 2920, 2857, 1608, 1508, 1485, 1439, 1395, 1377, 1365, 1342, 1315, 1302, 1251, 1179, 1167, 1129, 1030, 962, 940, 849, 801, 736, 618, 580, 554 cm^{-1} . HRMS számolt $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{IN}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 313,0202 mért 313,0210

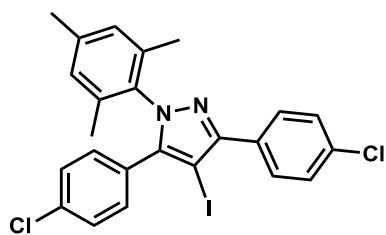


3,5-Dimetil-1-mezitil-1H-pirazol (323d) Sárgás-fehér kristályos anyag (151,1 mg; 0,44 mmol; kitermelés: 89%). R_f : 0,37 (hexán-EtOAc, 10:1) Op.: 100-103 °C; ^1H NMR (250 MHz; CDCl_3) δ 6,91 (s; 2H); 2,30 (s; 3H); 2,28 (s; 3H); 2,00 (s; 3H); 1,89 (s; 6H) ppm. ^{13}C NMR (63 MHz; CDCl_3) δ 150,33; 141,73; 139,03; 136,19; 135,48; 128,88; 62,25; 21,15; 17,21; 14,25 ppm. MS (EI; 70 eV): m/z (% relatív intenzitás; ion): 340 (100, $[\text{M}^+]$), 325 (100), 284 (5), 213 (20), 198 (50), 172 (20), 157 (20), 128, (10), 115 (20), 91 (30), 78 (20). IR (ATR) ν_{max} 2944, 2919, 2853, 1610, 1532, 1492, 1457, 1434, 1406, 1385, 1374, 1353, 1327, 1306, 1287, 1268, 1098, 1058, 1032, 1021, 946, 859, 787, 744, 657, 622, 596, 576, 510, 498, 402 cm^{-1} . HRMS számolt $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{IN}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 341,0515 mért 341,0513

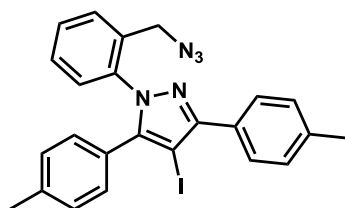
3,5-Dimetil-1-mezitil-1H-pirazol előállítása mezitil(2,5-dimetil-3-pirazólium)jodónium bisztriflátból

30 ml-es csavaros kupakos kis üvegbe bemérünk a mezitil(2,5-dimetil-3-pirazólium)-jodónium bisztriflátból 320 mg-ot (0,5 mmol) és mágneses kevertetés 20 ml 25%-os ammónia oldat és toluol 1:1 elegyével oldjuk. Húsz órán át kevertetjük szobahőn a reakciót, majd reakcióelegyet 10 ml diklórmetánnal választótölcsérbe mossuk és a vizes fázist még $2 \times 10\text{ml}$ diklórmetánnal extraháljuk, majd az egyesített szerves fázist MgSO_4 -en szárítjuk, szűrjük, vákuumbepároljuk. A kapott nyersterméket flash kromatográfiával tisztítjuk hexán - etil-acetát 10:1 elegyet alkalmazva.

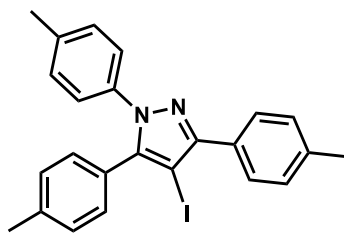
3,5-Dimetil-1-mezitil-1H-pirazol (323d) Sárgás-fehér kristályos anyag (130 mg; 0,38 mmol; kitermelés: 75%). R_f : 0,37 (hexán-EtOAc, 10:1) Op.: 100-103 °C; ^1H NMR (250 MHz; CDCl_3) δ 6,92 (s; 2H); 2,31 (s; 3H); 2,29 (s; 3H); 2,01 (s; 3H); 1,90 (s; 6H) ppm. ^{13}C NMR (63 MHz; CDCl_3) δ 150,40; 141,87; 139,16; 136,26; 135,44; 128,95; 62,32; 21,23; 17,29; 14,34; 11,89 ppm. MS (EI; 70 eV): m/z (% relatív intenzitás; ion): 340 (100, $[\text{M}^+]$), 325 (100), 284 (5), 213 (20), 198 (50), 172 (20), 157 (20), 128, (10), 115 (20), 91 (30), 78 (20). IR (ATR) ν_{max} 2944, 2919, 2853, 1610, 1532, 1492, 1457, 1434, 1406, 1385, 1374, 1353, 1327, 1306, 1287, 1268, 1098, 1058, 1032, 1021, 946, 859, 787, 744, 657, 622, 596, 576, 510, 498 cm^{-1} . HRMS számolt $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{IN}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 341,0515 mért 341,0519



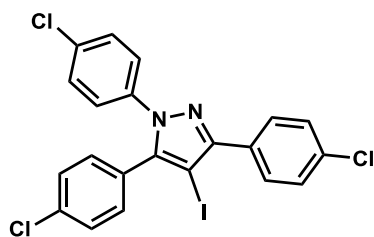
3,5-bisz(4-Klórfenil)-4-jód-1-mezitil-1H-pirazol (323e) Sárgás-fehér kristályos anyag (80 mg; 0,15 mmol; kitermelés: 75 %). R_f : 0,35 (hexán-EtOAc, 30:1) Op.: 154-160 °C; ^1H NMR (250 MHz; CDCl_3) δ 7,82 (d; J = 8,6 Hz; 1H); 7,35 (d; J = 8,5 Hz; 1H); 7,18 (dd; 2H); 6,77 (s; 1H); 2,19 (s; 2H); 1,89 (s; 4H) ppm. ^{13}C NMR (63 MHz; CDCl_3) δ 152,06; 145,72; 139,46; 135,65; 135,25; 134,46; 131,50; 130,98; 129,87; 129,19; 128,75; 128,56; 127,98; 127,14; 60,51; 21,23; 17,87 ppm. MS (EI; 70 eV): m/z (% relatív intenzitás; ion): 533(0, $[\text{M}^+]$), 420 (40), 405 (100), 390 (35), 369 (15), 355 (15), 340 (10), 293 (15), 281 (15), 223 (70), 207 (60), 187 (70), 138 (55), 119 (80), 91 (95), 77 (50). IR (ATR) ν_{max} 2954, 2921, 2852, 1598, 1508, 1486, 1472, 1466, 1437, 1425, 1417, 1403, 1376, 1338, 1294, 1258, 1210, 1148, 1091, 1032, 1013, 968, 943, 907, 884, 854, 839, 830, 825, 791, 786, 758, 750, 739, 726, 719, 701, 691, 649, 632, 619, 609, 576, 564, 539, 525, 500, 492, 483, 464, 426, 406 cm^{-1} . HRMS számolt $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{IN}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 533,0048 mért 533,0056



1-(2-(Azidometil)fenil)-4-jód-3,5-di-*p*-tolil-1H-pirazol (323f) Sárgás-fehér olaj (208,3 mg; 0,41 mmol; kitermelés: 82%). R_f : 0,46 (hexán-EtOAc, 10:1) Op.: 108-110 °C. ^1H NMR (250 MHz; CDCl_3) δ 7,87 (d; J = 8,1 Hz; 2H); 7,47 (dd; J = 7,7; 1,1 Hz; 1H); 7,41 – 7,19 (m; 6H); 7,19 – 7,07 (m; 3H); 4,42 (s; 2H); 2,44 (s; 3H); 2,35 (s; 3H) ppm. ^{13}C NMR (63 MHz; CDCl_3) δ 153,46; 146,92; 139,18; 138,55; 138,44; 132,92; 130,18; 129,91; 129,61; 129,24; 129,20; 129,07; 128,66; 128,54; 128,46; 126,50; 62,32; 50,91; 21,48 ppm. MS (EI; 70 eV): m/z (% relatív intenzitás; ion): 477 (70, $[\text{M}^+]$), 449 (20), 386 (25), 350 (40), 308 (100), 281(10), 258, (15), 233 (50), 202 (45), 175 (10), 91 (35), 77 (25) 65 (20). IR (ATR) ν_{max} 2919, 2853, 2114, 2095, 2071, 2020, 1991, 1979, 1613, 1603, 1495, 1477, 1456, 1419, 1391, 1378, 1343, 1307, 1292, 1280, 1240, 1203, 1184, 1151, 1125, 1115, 1069, 1037, 1018, 964, 890, 871, 839, 823, 799, 775, 753, 729, 723, 712, 700, 682, 668, 641, 623, 580, 558, 538, 527, 510, 487, 469, 463, 447 cm^{-1} . HRMS számolt $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{IN}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 506,0842 mért 506,0846



4-Jód-1,2,5-tri-*p*-tolil-1*H*-pirazol (323g) Sárgás-fehér kristályos anyag (190,5 mg; 0,41 mmol; kitermelés: 82%). R_f : 0,53 (hexán-EtOAc, 10:1) Op.: 131-135 °C; ^1H NMR (250 MHz; CDCl_3) δ 7,75 (d; J = 8,1 Hz; 2H); 7,18 (d; J = 8,0 Hz; 2H); 7,15 – 7,03 (m; 6H); 6,97 (d; J = 8,4 Hz; 2H); 2,31 (s; 3H); 2,28 (s; 3H); 2,21 (s; 3H) ppm. ^{13}C NMR (63 MHz; CDCl_3) δ 152,83; 145,37; 138,97; 138,21; 137,79; 137,37; 130,46; 130,20; 129,43; 129,27; 129,03; 128,56; 127,51; 124,71; 63,35; 21,54; 21,49; 21,15 ppm. MS (EI; 70 eV): m/z (% relatív intenzitás; ion): 464(100, $[\text{M}^+]$), 337 (20), 231 (5), 218 (10), 202 (40), 178 (5), 153, (10), 115 (5), 91 (35), 65 (20). IR (ATR) ν_{max} 3040, 3020, 2915, 2857, 1614, 1513, 1484, 1444, 1418, 1390, 1346, 1313, 1303, 1259, 1210, 1180, 1152, 1111, 1079, 1043, 1024, 1019, 977, 963, 943, 909, 845, 839, 815, 794, 728, 709, 691, 672, 648, 639, 622, 608, 586, 529, 515, 485, 475, 434, 420 cm^{-1} . HRMS számolt $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{IN}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 465,0828 mért 465,0829



1,3,5-tri(4-Klórfenil)-4-jód-1*H*-pirazol (323h) Sárgás-fehér kristályos anyag (72 mg; 0,14 mmol; kitermelés: 69 %). R_f : 0,47 (hexán-EtOAc, 30:1) Op.: 175-178 °C; ^1H NMR (250 MHz; CDCl_3) δ 7,88 (d; J = 8,6 Hz; 1H); 7,43 (dd; J = 11,7; 8,6 Hz; 2H); 7,32 – 7,26 (m; 3H); 7,20 (ddd; J = 8,9; 6,4; 1,9 Hz; 3H) ppm. ^{13}C NMR (63 MHz; CDCl_3) δ 152,48; 144,58; 138,16; 135,79; 134,86; 133,82; 131,86; 131,03; 129,90; 129,34; 129,27; 128,73; 128,30; 125,94 ppm. MS (EI; 70 eV): m/z (% relatív intenzitás; ion): 524(0, $[\text{M}^+]$), 488 (5), 398 (15), 362 (25), 326 (10), 292 (5), 258 (10), 223 (60), 187 (60), 111 (100), 75 (60). IR (ATR) ν_{max} 2959, 2923, 2852, 1598, 1492, 1473, 1437, 1417, 1399, 1382, 1357, 1341, 1301, 1259, 1150, 1090, 1076, 1025, 1014, 977, 963, 832, 827, 794, 769, 738, 729, 722, 700, 682, 641, 632, 619, 587, 519, 513, 508, 486 cm^{-1} . HRMS számolt $\text{C}_{21}\text{H}_{13}\text{Cl}_3\text{IN}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 524,9189 mért 524,9206

7. Rövidítésjegyzék

acac	acetilaceton	NHC	nukleofil heterociklusoskarbén
AcO₂	ecetsavanhidrid	NIS	<i>N</i> -jódszukcinimid
AcOH	ecetsav	NMP	<i>N</i> -metil-pirrolidon
bpy	bipiridil	RT	szobahőmérséklet
CO	szén-monoxid	SOMO	Single Occupied Molecular Orbital
Cu(OAc)₂	réz(II)-acetát	TBAF	tetrabutylammónium-fluorid
CuTC	réz(I)-2-tiofénkarboxilát	TBHP	terc-butyl-hidroperoxid
dba	dibenzilidénaceton	TCT	triklórtriazin
DBU	1,8-diazabicikloundec-7-én	TEA	triethylamin
DCE	1,2-diklór-etán	TEMPO	tetrametilpiperidin-oxid
DCM	diklórmetán	TESCF₃	trifluormetil-triethyl-szilán
DMA	dimetil-acetamid	TFA	trifloreccsav
DMEDA	<i>N,N'</i> -dimetil-etyléndiamin	TFAA	trifloreccsav-anhidrid
DMF	dimetil-formamid	TFE	trifluoretanol
DMI	dimetilimidazolidinon	TfO₂, triflát anhidrid	trifluormetánszulfonsav- anhidrid
DMPU	dimetilpropilurea	TfOH	trifluormetánszulfonsav
DMSO	dimetil-szulfoxid	THF	tetrahydrofurán
EtAcac	etylacetilacetát	TMSBr	trimetil-brómszilán
EtOAc	etylacetát	TMSCF₃	trifluormetil-trimetil-szilán
FAp	fluorapatit	TMSCl	trimetil-klórszilán
diglim	detyl-glioxim	TMS- csoport	trimetil-szilil-csoport
HMPA	hxametil-foszforsavazid	TMSOTf	trimetil-szilil- trifluormetánszulfonát
HOMO	Highest Occupied Molecular Orbital	tozilát	<i>para</i> -toluolszulfonát
KHMDS	kálium hexametil-disziázid	triflát	trifluormetánszulfonát
<i>m</i>-CPBA	<i>meta</i> -klórperbenzoesav	<i>p</i>-TsOH	<i>para</i> -toluolszulfonsav
MeCN	acetonitril		
MW	mikrohullámú sugárzás/gerjesztés		

8. Köszönetnyilvánítás

Hálás köszönömet szeretném kifejezni témavezetőmnak *Dr. Novák Zoltánnak*, hogy annak idején az alakuló csoportjába hívott és részese lehettem számos izgalmas téma kidolgozásának. Köszönöm a hatalmas türelmét, a szakmai tanácsait, útmutatásait, ha elveszni látszottam a részletekben és atyai szigorát, hogy amikor kellett, ügyelt rá, minél kevesebb vagy épp csak egy dologgal foglalkozhassam egyszerre.

Köszönettel tartozom közvetlen labortársaimnak: *Dr. Tolnai Gergelynek* a lényeglátásáért, mérnöki kreativitásáért és Bëlgás bemérésekért; *Dr. Kovács Szabolcsnak*, akivel a legtovább dolgoztunk együtt az 502-esben és mindig segítségemre volt egy téma befejezésénél; *Székelly Annának*, *Tischler Orsolyának*, *Tóth Balázsnak* és *Králl Péternek* a világ legjobb technikusának, hogy kibírták velem egy laborban. Köszönöm *Szabó Fruzsínának* a közös cikkben való munkát, *Sínai Ádámnak* az irántam is tanúsított végtelen türelmét. Valamint köszönettel tartozom a Novák csoport minden volt és jelenlegi tájának: *Aradi Klárának*, *Borsodiné Dr. Komáromi Annának*, *Daru Jánosnak*, *Lasányi Dánielnek*, *Makó Zitának*, *Mészáros Ádámnak*, *Dr. Nagy Tibornak*, *Pethő Bálintnak*, *Peelen Timnek*, *Simkó Dánielnek*, *Tímári Mátyásnak*, *Tóth Edinának*, *Zwillinger Mártonnak*, az együtt töltött felejthetetlen élményekért munkaidőn belül és azon túl, ahogy mindezekért köszönet *Dr. Kele Péternek* és csoportjának: *Cserép Gergelynek*, *Demeter Orsolyának*, *Dr. Herner Andrásnak*, *dr. Kozma Eszternek*, *Dr. Lőrincz Krisztiánnak*, *Dr. Nagy Krisztinának*, *Dr. Varga Balázsnak*.

Köszönet az EKOL vezetőjének *Dr. Eke Zsuzsannának* és minden munkatársát az analitikai háttér biztosításáért. Köszönet illeti *Czégény Zsuzsannát* a TG mérések elvégzéséért.

Szeretnék köszönetet mondani *Dr. Kotschy Andrásnak* a trifluormetilezéses téma és egyes kapcsolódó méréseinek elvégezhetőségének biztosításáért és hasznos talátsaiért, *Dr. Gáti Tamásnak* az NMR mérések elvégzésében való segítségnyújtásáért, *Dr. Wëber Csabának* és a Servier Kutatóintézet többi tagjának illetve *Mászáros Attilának* az általa végzett mérésekért.

Köszönöm középiskolai tanárainak *Vadlerné Győri Nikolettenek* és *Papp Györgynek* a természettudományik iránti érdeklődésem tovább erősítését.

Végezetül, de nem utolsó sorban köszönettel és hálával tartozom *szüleimnek*, *nagyszüleimnek* és *öcsémnek*, támogatásukért, segítségükért, kitartásukért és türelemükért.

9. Irodalomjegyzék

- ¹ a) Purser, S.; Moore, P.R.; Swallow S.; Gouverneur V. *Chem. Soc. Rev.*, **2008**, 37, 320–330. b) Wang, J.; Sánchez-Roselló, M.; Acena, J. L.; del Pozo, C.; Sorochinsky, A. E.; Fustero, S.; Soloshonok, V. A.; Liu, H. *Chem. Rev.*, **2014**, 114, 2432–2506.
- ² ScienceFinder adatbázis alapján.
- ³ Hartkopf, U.; De Meijere, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1982**, 21, 443–443.
- ⁴ Ruppert, I.; Schlich, K.; Volbach, W. *Tetrahedron Lett.*, **1984**, 25, 2195–2198.
- ⁵ Beckers, H.; Bürger, H.; Bursch, P.; Ruppert, I. *J. Organomet. Chem.*, **1986**, 316, 41–50.
- ⁶ a) Prakash, G. K. S.; Krishnamurti, R.; Olah, G. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, 111, 393–395. b) Prakash, G. K. S.; Yudin, A. K. *Chem. Rev.* **1997**, 97, 757–786. c) Prakash, G. K. S.; Mandal, M. *J. Fluorine Chem.*, **2001**, 112, 123–131.
- ⁷ Pawelke, G. *J. Fluorine Chem.*, **1989**, 42, 429–433.
- ⁸ Prakash, G. K. S.; Hu, J.; Olah, G. A. *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 4457–4463.
- ⁹ Prakash, G. K. S.; Jog, P. V.; Batamack, P. T. D.; Olah, G. A. *Science*, **2012**, 338, 1324–1327.
- ¹⁰ a) Cho, E. J.; Senecal, T. D.; Kinzel, T.; Zhang, Y.; Watson, D. A.; Buchwald, S. L. *Science*, **2010**, 328, 1679–1681. b) Cho, E. J.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2011**, 13, 6552–6555.
- ¹¹ Samant, B. S.; Kabalka, G. W. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 7236–7238.
- ¹² Liu, X.; Xu, C.; Wang, M.; Liu, Q. *Chem. Rev.*, **2015**, 115, 683–730.
- ¹³ Chu, L. L.; Qing, F.-L. *Org. Lett.* **2010**, 12, 5060–5063.
- ¹⁴ Senecal, T. D.; Parsons, A. T.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.*, **2011**, 76, 1174–1176.
- ¹⁵ Oishi, M.; Kondo, H.; Amii, H. *Chem. Commun.*, **2009**, 1909–1911.
- ¹⁶ Weng, Z.; Lee, R.; Jia, W.; Yuan, Y.; Wang, W.; Feng, X.; Huang, K.-W. *Organometallics*, **2011**, 30, 3229–3232.
- ¹⁷ Chu, L.; F.-L.; Qing *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, 134, 1298–1304.
- ¹⁸ Bayarmagnai, B.; Matheis, C.; Risto, E.; Gooßen, L. J. *Adv. Synth. Catal.*, **2014**, 356, 2343–2348.
- ¹⁹ Hafner, A.; Brase, S. *Adv. Synth. Catal.*, **2013**, 355, 996–1000.
- ²⁰ Jiang, X.; Chu, L.; Qing, F.-L. *J. Org. Chem.*, **2012**, 77, 1251–1257.
- ²¹ Prakash, G. K. S.; Wang, F.; Zhang, Z.; Haiges, R.; Rahm, M.; Christe, K. O.; Mathew, T.; Olah, G. A. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, 53, 11575–11578.
- ²² Ye, Y.; Sanford, M. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, 134, 9034–9037.
- ²³ Nakamura, Y.; Fujii, M.; Murase, T.; Itoh, Y.; Serizawa, H.; Aikawa, K.; Mikami, K. *Beilstein J. Org. Chem.*, **2013**, 9, 2404–2409.
- ²⁴ Meslans, M. M. *Annales de chimie et de physique*, **1894**, 7, 346–423.
- ²⁵ Folléas, B.; Marek, I.; Normant, J.-F.; Jalmes, L. S. *Tetrahedron Letters*, **1998**, 39, 2973–2976.
- ²⁶ a) van der Born, D.; Sewing, C.; Herscheid, J. D. M.; Windhorst, A. D.; Orru, R. V. A.; Vugts, D. J. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, 53, 11046–11050. b) Ivashkin, P.; Lemonnier, G.; Cousin, J.; Grégoire, V.; Labar, D.; Jubault, P.; Pannecoucke, X. *Chem. Eur. J.*, **2014**, 20, 9514–9518.
- ²⁷ Popov, I.; Lindeman, S.; Daugulis, O. *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, 133, 9286–9289.
- ²⁸ Chen, Q.; Wu, S. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1989**, 705–706.
- ²⁹ Su, D.; Duan, J.; Chen, Q. *Tetrahedron Lett.*, **1991**, 32, 7689–7690.
- ³⁰ MacNeil, Jr. J. G.; D. J. Burton. *J. Fluorine Chem.*, **1991**, 55, 225–227.
- ³¹ Mispelaere, C.; Roques, N. *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 6411–6414.
- ³² a) Billard, T.; Bruns, S.; Langlois, B. R. *Org. Lett.*, **2000**, 2, 2101–2103. b) Billard, T.; Langlois, B. R.; Blond, G. *Eur. J. Org. Chem.*, **2001**, 1467–1471. c) Billard, T.; Langlois, B. R.; Blond, G. *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 8777–8780. c) Blond, G.; Billard, T.; Langlois, B. R. *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 2473–2475.
- ³³ Kondo, H.; Oishi, M.; Fujikawa, K.; Amii, H. *Adv. Synth. Catal.*, **2011**, 353, 1247–125.
- ³⁴ Langlois, B. R.; Roques, N. *J. Fluorine Chem.*, **2007**, 128, 1318–1325.
- ³⁵ Jablonski, L.; Billard, T.; Langlois, B. R. *Tetrahedron Lett.*, **2003**, 44, 1055–1057.
- ³⁶ Yokoyama, Y.; Mochida, K. *Synlett*, **1996**, 1191–1192.
- ³⁷ Yokoyama, Y.; Mochida, K. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 3443–3446.
- ³⁸ a) Matsui, K.; Tobita, E.; Ando, M.; Kondo, K. *Chemistry Letters*, **1981**, 12, 1719–1720. b) Matsui, K.; Tobita, E.; Ando, M.; Kondo, K. *Chem. Lett.*, **1981**, 1719–1720. c) Chang, Y.; Cai, C. *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, 3161–3164. d) Chang, Y.; Cai, C. *J. Fluorine Chem.*, **2005**, 126, 937–940.
- ³⁹ Suzuki, H.; Yoshida, Y.; Osuka, A. *Chem. Lett.*, **1982**, 135–136.
- ⁴⁰ Kondratenko, N. V.; Vechirko, E. P.; Yagupolskii, L. M. *Synthesis*, **1980**, 932–933.
- ⁴¹ Wiemers, D. M.; Burton, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 832–834.
- ⁴² Kuett, A.; Movchun, V.; Rodima, T.; Dansauer, T.; Rusanov, E. B.; Leito, I.; Kaljurand, I.; Koppel, J.; Pihl, V.; Koppel, I.; Ovsjannikov, G.; Toom, L.; Mishima, M.; Medebielle, M.; Lork, E.; Roeschenthaler, G.-V.; Koppel, I. A.; Kolomeitsev, A. *J. Org. Chem.*, **2008**, 73, 2607–2620.
- ⁴³ Zanardi, A.; Novikov, M. A.; Martin, E.; Benet-Buchholz, J.; Grushin, V. V. *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, 133, 20901–20913.
- ⁴⁴ a) Novak, P.; Lishchynskiy, A.; Grushin, V. V. *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, 134, 16167–16170. b) , P.; Lishchynskiy A.; Grushin, V. V. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2012**, 51, 7767–7770.
- ⁴⁵ Willert-Porada, M. A.; Burton, D. J.; Baenziger, N. C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1989**, 1633–1934.
- ⁴⁶ Naumann, D.; Roy, T.; Tebbe, K. F.; Crump, W. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **1993**, 32, 1482–1483.

- ⁴⁷ Kieltsch, I.; Dubinina, G. G.; Hamacher, C.; Kaiser, A.; Torres- Nieto, J.; Hutchison, J. M.; Klein, A.; Budnikova, Yu.; Vicic, D. A. *Organometallics*, **2010**, *29*, 1451–1456.
- ⁴⁸ Dubinina, G. G.; Furutachi, H.; Vicic, D. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 8600–8601.
- ⁴⁹ Dubinina, G. G.; Ogikubo, J.; Vicic, D. A. *Organometallics*, **2008**, *27*, 6233–6235.
- ⁵⁰ Tomashenko, O. A.; Escudero-Adan, E. C.; Belmonte, M. M.; Grushin, V. V. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 7655–7659.
- ⁵¹ Morimoto, H.; Tsubogo, T.; Litvinas, N. D.; Hartwig, J. F. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2011**, *50*, 3793–3798.
- ⁵² Litvinas, N. D.; Fier, P. S.; Hartwig, J. F. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2012**, *51*, 536–539.
- ⁵³ a) Kolomeitse, A. A.; Kadyrov, A. A.; Szczepkowska-Sztolcman, J.; Milewska, M.; Koroniak, H.; Bissky, G.; Barten, J. A.; Röschenhaler, G.-V. *Tetrahedron Letters*, **2003**, *44*, 8273–8277. b) Molander, G. A.; Hoag, B. P. *Organometallics*, **2003**, *22*, 3313–3315.
- ⁵⁴ Knauber, T.; Arikan, F.; Röschenhaler, G.-V.; Gooßen, L. J. *Chem.–Eur. J.*, **2011**, *17*, 2689–2697.
- ⁵⁵ Khan, B. A.; Buba, A. E.; Gooßen, L. J. *Chem.–Eur. J.* **2012**, *18*, 1577–1581.
- ⁵⁶ a) Penning, T. D.; Talley, J. J.; Bertenshaw, S. R.; Carter, J. S.; Collins, P. W.; Doctor, S.; Greveto, M. J.; Lee, L. F.; Malecha, J. W.; Miyashiro, J. M.; Rogers, R. S.; Rogier, D. J.; Yu, S. S.; Anderson, G. D.; Burton, E. G.; Gregory, S. A.; Icoboldt, C. M.; Perkus, W. E.; Seibert, K.; Veenhuizen, A.W.; Zhang, Y. Y.; Isakson, P. C. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1347–1365. (Celecoxib); b) Cox, S. R.; Lesman, S. P.; Boucher, J. F.; Krautmann, M. J.; Hummel, B. D.; Savides, M.; Marsh, S.; Fielder, A.; Stegemann, M. R. *J. Vet. Pharmacol. Ther.*, **2010**, *33*, 461–470. (Mavacoxib); c) Sun, A.; Chandrakumar, N.; Yoon, J.-J.; Plemper, R. K.; Snyder, J. P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2007**, *17*, 5199–5203. (AS-136A); d) Varnes, J. G.; Wacker, D. A.; Pinto, D. J. P.; Orwat, M. J.; Theroff, J. P.; Wells, B.; Galemo, R. A.; Luetgen, J. M.; Knabb, R. M.; Bai, S.; He, K.; P. Y. S. Lam, R. R. Wexler, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 749 (Razaxaban); e) Lahm, G. P.; Selby, T. P.; Freudenberger, J. H.; Stevenson, T. M.; Myers, B. J.; Seburyamo, G.; Smith, B. K.; Flexner, L.; Clark, C. E.; Cordova, D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 4898–4906 (DP-23). f) Lee, E.; Choi, M. K.; Youk, H. J.; Kim, C. H.; Han, I. C.; Yoo, B. C.; Lee, M. K.; Lim, S. J.; *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, **2006**, *132*, 232–243. (SC-560)
- ⁵⁷ Kost, A.N.; Grandberg, I.I. *Progress in Pyrazole Chemistry—Advanced Heterocyclic Chemistry*, **1966**, *6*, 347.
- ⁵⁸ Fustero, S.; Sánchez-Roselló, M.; Barrio, P.; Simón-Fuentes, A. *Chem. Rev.*, **2011**, *111*, 6984–7034.
- ⁵⁹ Elguero, J.; Silva, A. M. S.; Tomé, A. C. *Modern Heterocyclic Chemistry*, 1st ed., Wiley-VCH, Weinheim, **2011**, 635.
- ⁶⁰ Stephanidon-Stephanaton, J. J. *Heterocycl. Chem.*, **1985**, *22*, 293–295.
- ⁶¹ Hansen, J.F.; Kim, Y.I.; Griswold, L.J.; Hoelle, G.W.; Taylor, D.L.; Vietti, D.E. *The Journal of Organic Chemistry*, **1980**, *45*, 76–89.
- ⁶² Gnichtel, H.; Boehringer, U. *Chemische Berichte*, **1980**, *113*, 1507–1513.
- ⁶³ Barluenga, J.; Lopes-Ortiz, J.F.; Tomas, M.; Gotor, V. *Journal of the Chemical Society-Perkin Transactions 1*, **1981**, 1891–1895.
- ⁶⁴ Barluenga, J.; Iglesias, M. J.; Muniz, L.; Gotor, V. *J. Het. Chem.*, **1986**, *23*, 459–461.
- ⁶⁵ Gladstone, W. A. F.; Norman, R. O. C. *Journal of the Chemical Society C*, **1966**, 1536–1540.
- ⁶⁶ Bhatnagar, I.; George, M. V. *Tetrahedron*, **1968**, *24*, 1293–1298.
- ⁶⁷ Kovelesky, A. C.; Shine, H. J. *The Journal of Organic Chemistry*, **1988**, *53*, 1973–1982.
- ⁶⁸ Brewbaker, J. L.; Hart, H. *Journal of the American Chemical Society*, **1969**, *91*, 711–715.
- ⁶⁹ Grandi, R.; Messerotti, W.; Pagnoni, U. M.; Trave, R. *The Journal of Organic Chemistry*, **1977**, *42*, 1352–1355.
- ⁷⁰ Tsuchiya, T.; Kaneko, C.; Igeta, H. *Journal of the Chemical Society. Chem. Commun.*, **1975**, 528–529.
- ⁷¹ Padwa, A.; Kulkarni, Y. S.; Zhang, Z. *The Journal of Organic Chemistry*, **1990**, *55*, 4144–4153.
- ⁷² Lee, Y. T.; Chung, Y. K. *J. Org. Chem.*, **2008**, *73*, 4698–4701.
- ⁷³ Okitsu, T.; Sato, K.; Wada, A. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3506–3509.
- ⁷⁴ Hayes, S. J.; Knight, D. W.; O'Halloran, M.; Pickering, S. R. *Synlett*, **2008**, 2188–2190.
- ⁷⁵ Stern, R. and Krause, J.G. *The Journal of Organic Chemistry*, **1968**, *33*, 212–215.
- ⁷⁶ Dragovich, P. S.; Bertolini, T. M.; Ayida, B. K.; Li, L.-S.; Murphy, D. E.; Ruebsam, F.; Sun, Z.; Zhou, Y. *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 1154–1166.
- ⁷⁷ Aubert, T.; Tabyaoui, B.; Farnier, M.; Guillard, R. *Synthesis*, **1988**, 742–743.
- ⁷⁸ Freeman, J.P. *The Journal of Organic Chemistry*, **1962**, *27*, 1309–1314. b) Freeman, J. P.; Gannon, J. J.; Surbey, D. L. *The Journal of Organic Chemistry*, **1969**, *34*, 187–194. c) Freeman, J. P.; Gannon, J. J. *The Journal of Organic Chemistry*, **1969**, *34*, 194–198.
- ⁷⁹ Hansen, J. F.; Luther, M. L. *J. Heterocycl. Chem.*, **1993**, *30*, 1163–1164.
- ⁸⁰ Kira, M. A.; Abdel-Rahman, M. O.; Gadalla, K. Z. *Tetrahedron Letters*, **1969**, *10*, 109–110.
- ⁸¹ Selvi, S.; Perumal, P. T. *J. Heterocycl. Chem.*, **2002**, *39*, 1129–1131.
- ⁸² De Luca, L.; Giacomelli, G.; Masala, S.; Porcheddu, A. *Synlett*, **2004**, 2299–2302.
- ⁸³ a) Sridhar, R.; Sivaprasad, G.; Perumal, P. T. *J. Heterocycl. Chem.*, **2004**, *41*, 405–408. b) Xu, D. D.; Lee, G. T.; Jiang, X.; Prasad, K.; Repic, O.; Blacklock, T. J. *J. Heterocycl. Chem.*, **2005**, *42*, 131–135.
- ⁸⁴ Manginckx, S.; Giubellina, N.; Kimpe, N. *Chem. Rev.*, **2004**, *104*, 2353–2399.
- ⁸⁵ a) Foote, R. S.; Beam, C. F.; Hauser, C. R. *J. Heterocycl. Chem.*, **1970**, *7*, 589–592. b) Duncan, D. C.; Trumbo, T. A.; Almquist, C. D.; Lentz, T. A.; Beam, C. F. *J. Heterocycl. Chem.*, **1987**, *24*, 555–559. c) Huff, A. M.; Hall, H. L.; Smith, M. J.; O. Grady, S. A.; Waters, F. C.; Fengl, R. W.; Welsh, J. A.; Beam, C. F. *J. Heterocycl. Chem.*, **1985**, *22*, 501–504. d) Meierhoefer, M. A.; Dunn, S. P.; Hajiaghahmohseni, L. M.; Walters, M. J.; Embree, M. C.; Grant, S. P.; Downs, J. R.; Townsend, J. D.; Metz, C.R.; Beam, C. F.; Pennington, W. T.; Van Derveer, D. G.; Camper, N. D. *J. Heterocycl. Chem.*, **2005**, *42*, 1095–1099.
- ⁸⁶ Matsumura, N.; Kunugihara, A.; Yoneda, S. *J. Heterocycl. Chem.*, **1985**, *22*, 1169–1172.
- ⁸⁷ Beam, C. F.; Reames, D. C.; Harris, C. E.; Dasher, L. W.; Hollinger, W. M.; Shealy, N. L.; Sandifer, R. M.; Perkins, M.; Hauser, C. R. *J. Org. Chem.*, **1975**, *40*, 514–514.
- ⁸⁸ Beam, C. F.; Foote, R. S.; Hauser, C. R. *J. Heterocycl. Chem.*, **1972**, *9*, 183–185.
- ⁸⁹ Reames, D. C.; Harris, C. E.; Dasher, L.W.; Sandifer, R. M.; Hollinger, W. M.; Beam, C.F. *J. Heterocycl. Chem.*, **1975**, *12*, 779–781.

- ⁹⁰ Wilson, J. D.; Fulmer, T. D.; Dasher, L. P.; Beam, C. F. *J. Heterocycl. Chem.*, **1980**, *17*, 389–391.
- ⁹¹ a) Dang, T. T.; Dang, T. T.; Langer, P. *Tetrahedron Lett.*, **2007**, *48*, 3591–3593. b) Dang, T. T.; Dang, T. T.; Fischer, C.; Görls, H.; Langer, P. *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 2207–2215.
- ⁹² Palacios, F.; Aparicio, D.; Santos, J.M. *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 12727–12742.
- ⁹³ Palacios, F.; Aparicio, D.; Santos, J.M. *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 4123–4132.
- ⁹⁴ Boeckman, R. K. Jr; Reed, J. E.; Ge, P. *Organic Letters*, **2001**, *3*, 3651–3653.
- ⁹⁵ Janin, Y. L. *Mini-Rev. Org. Chem.* **2010**, *7*, 314–323.
- ⁹⁶ Di, M.; Rein, K. S. *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 4703–4705.
- ⁹⁷ Shawali, A. S.; Párkányi, C. *J. Heterocycl. Chem.*, **1980**, *17*, 833–854.
- ⁹⁸ Taylor, E. C.; Sobieray, D. M. *Tetrahedron*, **1991**, *47*, 9599–9620.
- ⁹⁹ Martin, R.; Rivero, M. R.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2006**, *45*, 7079–7082.
- ¹⁰⁰ Neumann, J. J.; Suri, M.; Glorius, F. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2010**, *49*, 7790–7794.
- ¹⁰¹ Kovács, Sz.; Novák, Z. *Tetrahedron*, **2013**, *69*, 8987–8993.
- ¹⁰² Baker, W.; Butt, W. S., *J. Chem. Soc.*, **1949**, *69*, 2142–2150.
- ¹⁰³ Lindley, J. M.; McRobbie, I. M.; Meth-Cohn, O.; Suschitzky, H., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1980**, 982–994.
- ¹⁰⁴ Antilla, J. C.; Baskin, J. M.; Barder, T. E.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 5578–5587.
- ¹⁰⁵ Mukherjee, A.; Sarkar, A.; Mohandas, T. P.; Subramanyam; Puranik, V. G., *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2005**, *7*, 1254–1263.
- ¹⁰⁶ Finar, I. L.; Hurlock, R. J. *J. Chem. Soc.*, **1957**, 3024–3027.
- ¹⁰⁷ a) Wang, X.-J.; Tan, J.; Grozinger, K.; Betageri, R.; Kirrane, T.; Proudfoot, J. R. *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 5321–5324. b) Wang, X.-J.; Tan, J.; Zhang, L. *Org. Lett.*, **2000**, *2*, 3107–3109.
- ¹⁰⁸ Singh, R.; Allam, B.K.; Raghuvanshi, D.S.; Singh, K.N. *Tetrahedron*, **2013**, *69*, 1038–1042.
- ¹⁰⁹ Cano, R.; Ramon, D. J.; Yus, M. *Journal of Organic Chemistry*, **2011**, *76*, 654–660.
- ¹¹⁰ Guillou, S.; Bonhomme, F. J.; Janin, Y. L. *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 2660–2668.
- ¹¹¹ Collot, V.; Bovy, P. R.; Rault, S. *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 9053–9057.
- ¹¹² a) Grimmett, M. R.; Lim, K. H. R.; Weavers, R. T. *Aust. J. Chem.*, **1979**, *32*, 2203–2213 b) Zhu, R.; Xing, L.; Wang, X.; Cheng, C.; Su, D.; Hu, Y. *Adv. Synth. Catal.*, **2008**, *350*, 1253–1257.
- ¹¹³ a) Chan, D. M. T.; Monaco, K. L.; Wang, R.-P.; Winters, M. P. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 2933–2936. b) Lam, P. Y. S.; Clark, C. G.; Saubern, S.; Adams, J.; Winters, M. P.; Chan, D. M. T.; Combs, A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2941–2944.
- ¹¹⁴ a) Kaplars, A.; Antilla, J. C.; Huang, X.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 7727–7729. b) Taillefer, M.; Cristau, H.-J.; Cellier, P. P.; Spindler, J.-F. FR 2833947_WO0353225, **2001**
- ¹¹⁵ a) Sreedhar, B.; Venkanna, G. T.; Kumar, K. B. S.; Balasubrahmanyam, V. *Synthesis*, **2008**, 795–799. b) Kantam, M. L.; Venkanna, G. T.; Kumar, K. B. S.; Subrahmanyam, V. B. *Helvetica Chimica Acta*, **2010**, *93*, 974–979.
- ¹¹⁶ Joubert, N.; Baslé, E.; Vaultier, M.; Pucheault, M. *Tetrahedron Lett.*, **2010**, *51*, 2994–2997.
- ¹¹⁷ a) Lopez-Alvarado, P.; Avendano, C.; Menendez, J. C. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5678–5682. b) Lopez-Alvarado, P.; Avendano, C.; Menendez, J. C. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 659–662.
- ¹¹⁸ Finet, J.-P.; Fedorov, A. Y. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2747–2748.
- ¹¹⁹ Kang, S.; Lee, S.; Lee, D.; *Synlett*, **2000**, *7*, 1022–1024.
- ¹²⁰ Chertkov, V. A.; Shestakova, A. K.; Davydov, D. V.; *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, **2011**, *47*, 45–54.
- ¹²¹ Toummini, D.; Tlili, A.; Bergés, J.; Ouazzani, F.; Taillefer, M. *Chem. Eur. J.*, **2014**, *20*, 14619–14623.
- ¹²² a) Taillefer, M.; Xia, N.; Ouali, A. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2007**, *46*, 934–936. b) Guo, D.; Huang, H.; Zhou, Y.; Xu, J.; Jiang, H.; Chen, K.; Liu H. *Green Chem.*, **2010**, *12*, 276–281.
- ¹²³ a) Correa, A.; Bolm, C. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2007**, *46*, 8862–8865. b) Teo, Y.-C. *Adv. Synth. Catal.*, **2009**, *351*, 720–724.
- ¹²⁴ Teo, Y.-C.; Yong, F.-F.; Poh, C.-Y.; Yan, Y.-K.; Chua, G.-L. *Chem. Commun.*, **2009**, 6258–6260.
- ¹²⁵ Teo, Y.-C.; Chua, G.-L. *Chem.-Eur. J.*, **2009**, *15*, 3072–3075.
- ¹²⁶ Raghuvanshi, D. S.; Gupta, A. K.; Singh, K. N. *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 4326–4329.
- ¹²⁷ Anderson, K. W.; Tundel, R. E.; Ikawa, T.; Altman, R. A.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2006**, *45*, 6523–6527.
- ¹²⁸ Murthy, S. N.; Madhav, B.; Reddy, V. P.; Nageswar, Y. V. D. *Adv. Synth. Catal.*, **2010**, *352*, 3241–3245.
- ¹²⁹ Fors, B. P.; Buchwald, S. L. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 3119–3120.
- ¹³⁰ Hartmann, C.; Meyer, V. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1894**, *27*, 426–432.
- ¹³¹ Zhdankin, V. V. *Hypervalent Iodine Chemistry*, Wiley, Chichester **2014**.
- ¹³² Merritt, E.A.; Olofsson B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9052–9070.
- ¹³³ Yusubov, M. S.; Maskae, A. V.; Zhdankin, V. V. *ARKIVOC*, **2011**, 370–409.
- ¹³⁴ a) Stang, P. J.; Zhdankin, V. V. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1123–1178. b) Zhdankin, V. V.; Stang, P. J. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2523–2584. c) Zhdankin, V. V.; Stang, P. J. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 5299–5358.
- ¹³⁵ Ochiai, M. *Top. Curr. Chem.*, **2003**, *224*, 5–68.
- ¹³⁶ Sandin, R. B. *Chem. Rev.* **1943**, *32*, 249–276.
- ¹³⁷ Beringer, F. M.; Drexler, M.; Gindler, E. M.; Lumpkin, C. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1953**, *75*, 2705–2708.
- ¹³⁸ Kasumov, T. M.; Brel, V. K.; Koz'min, A. S.; Zefirov, N. S. *Synthesis*, **1995**, 775–776.
- ¹³⁹ Koser, G. F.; Wettach, R. H.; Smith, C. S. *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 1543–1544.
- ¹⁴⁰ Margida, A. J.; Koser, G. F. *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 3643–3646.
- ¹⁴¹ Dohi, T.; Yamaoka, N.; Kita, Y. *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 5775–5785.

- ¹⁴² a) Pike, V. W.; Butt, F.; Shah, A.; Widdowson, D. A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1999**, 245–248. b) Zhang, M.-R.; Kumata, K.; Suzuki, K. *Tetrahedron Lett.*, **2007**, 48, 8632–8635. c) Lee, B. C.; Lee, K. C.; Lee, H.; Mach, R. H.; Katzenellenbogen, J. A. *Bioconjugate Chem.* **2007**, 18, 514–523.
- ¹⁴³ Martin-Santamaria, S.; Carroll, M. A.; Carroll, C. M.; Carter, C. D.; Rzepa, H. S.; Widdowson, D. A.; Pike, V. W. *Chem. Commun.*, **2000**, 649–650.
- ¹⁴⁴ Dohi, T.; Ito, M.; Morimoto, K.; Minamitsuji, Y.; Takenaga, N.; Kita, Y. *Chem. Commun.*, **2007**, 4152–4154.
- ¹⁴⁵ Kitamura, T.; Matsuyuki, J.; Nagata, K.; Furuki, R.; Taniguchi, H. *Synthesis*, **1992**, 945–946.
- ¹⁴⁶ a) Kitamura, T.; Matsuyuki, J.; Taniguchi, H. *Synthesis*, **1994**, 147–148. b) Kitamura, T.; Furuki, R.; Nagata, K.; Taniguchi, H.; Stang, P. J. *J. Org. Chem.*, **1992**, 57, 6810–6814.
- ¹⁴⁷ Kitamura, T.; Inoue, D.; Wakimoto, I.; Nakamura, T.; Katsuno, R.; Fujiwara, Y. *Tetrahedron*, **2004**, 60, 8855–8860.
- ¹⁴⁸ Shah, A.; Pike, V. W.; Widdowson, D. A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1997**, 2463–2465.
- ¹⁴⁹ Roh, K. R.; Kim, J. Y.; Kim, Y. H. *Chem. Lett.*, **1998**, 1095–1096.
- ¹⁵⁰ a) Zhdankin, V. V.; Scheuller, M. C.; Stang, P. J. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34, 6853–6856; b) Gallop, P. M.; Paz, M. A.; Fluckiger, R.; Stang, P. J.; Zhdankin, V. V.; Tykwinski, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 11702–11704. c) Bykowski, D.; McDonald, R.; Hinkle, R. J.; Tykwinski, R. R. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 2798–2804.
- ¹⁵¹ a) Ochiai, M.; Toyonari, M.; Sueda, T.; Kitagawa, Y. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 8421–8424. b) Ochiai, M.; Toyonari, M.; Nagaoka, T.; Chen, D. W.; Kida, M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 6709–6712.
- ¹⁵² a) Carroll, M. A.; Pike, V. W.; Widdowson, D. A. *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 5393–5396. b) Chen, D.-W.; Ochiai, M. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 6804–6814.
- ¹⁵³ Yoshida, M.; Osafune, K.; Hara, S. *Synthesis*, **2007**, 1542–1546.
- ¹⁵⁴ a) Padelidakis, V.; Tyrra, W.; Naumann, D. *J. Fluorine Chem.* **1999**, 99, 9–15; b) Abo-Amer, A.; Frohn, H.-J.; Steinberg, C.; Westphal, U. *J. Fluorine Chem.* **2006**, 127, 1311–1323.
- ¹⁵⁵ Bailly, F.; Barthen, P.; Frohn, H.-J.; Koeckerling, M.; Anorg. Z. Allg. Chem., **2000**, 626, 2419–2427.
- ¹⁵⁶ Helber, J.; Frohn, H.-J.; Klose, A.; Scholten, T. *Arkivoc* **2003**, 71–82.
- ¹⁵⁷ Ochiai, M.; Kitagawa, Y.; Takayama, N.; Takaoka, Y.; Shiro, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 9233–9234.
- ¹⁵⁸ Zhdankin, V. V.; Kuposov, A. Y.; Su, L.; Boyarskikh, V. V.; Netzel, B. C.; Young, Jr., V. G. *Org. Lett.*, **2003**, 5, 1583–1586.
- ¹⁵⁹ Jalalian, N.; Olofsson, B. *Tetrahedron*, **2010**, 66, 5793–5800.
- ¹⁶⁰ Masson, I. *Nature*, **1937**, 139, 150–151.
- ¹⁶¹ Beringer, F. M.; Falk, R. A.; Karniol, M.; Lillien, I.; Masulio, G.; Mausner, M.; Sommer, E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1959**, 81, 342–351.
- ¹⁶² a) Onys'ko, P. P.; Kim, T. V.; Kiseleva, O. I.; Rassukana, Y. V.; Gakh, A. A. *J. Fluorine Chem.*, **2009**, 130, 501–504; b) Tyrra, W.; Butler, H.; Naumann, D. *J. Fluorine Chem.*, **1993**, 60, 79–83.
- ¹⁶³ Stang, P. J.; Zhdankin, V. V.; Tykwinski, R.; Zefirov, N. S. *Tetrahedron Lett.*, **1991**, 32, 7497–7498.
- ¹⁶⁴ a) Stang, P. J.; Zhdankin, V. V.; Tykwinski, R.; Zefirov, N. S. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 33, 1419–1422. b) Stang, P. J.; Tykwinski, R.; Zhdankin, V. V.; *J. Heterocycl. Chem.*, **1992**, 29, 815–818.
- ¹⁶⁵ Crivello, J. V.; Lam, J. H. W. *Macromolecules* **1977**, 10, 1307–1315.
- ¹⁶⁶ Dohi, T.; Yamaoka, N.; Itani, I.; Kita, Y. *Aust. J. Chem.* **2011**, 64, 529–535.
- ¹⁶⁷ Beringer, F. M.; Lillien, I. *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, 82, 725–731.
- ¹⁶⁸ Iwama, T.; Birman, V. B.; Kozmin, S. A.; Rawal, V. H. *Org. Lett.*, **1999**, 1, 673–676.
- ¹⁶⁹ Kazmierczak, P.; Skulski, L. *Synthesis*, **1995**, 1027–1032.
- ¹⁷⁰ Kryska, A.; Skulski, L. *Molecules*, **2001**, 6, 875–880.
- ¹⁷¹ a) Peacock, M. J.; Pletcher, D. *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 8995–8998. b) Peacock, M. J.; Pletcher, D. *J. Electrochem. Soc.*, **2001**, 148, D37–D42.
- ¹⁷² Hossain, M. D.; Kitamura, T. *Tetrahedron*, **2006**, 62, 6955–6960.
- ¹⁷³ Hossain, M. D.; Ikegami, Y.; Kitamura, T. *J. Org. Chem.*, **2006**, 71, 9903–9905.
- ¹⁷⁴ a) Tohma, H.; Maruyama, A.; Dohi, T.; Shiro, M.; M.; Morita, M.; Kita, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, 43, 3595–3598. b) T. Dohi, A. Maruyama, M. Yoshimura, K. Morimoto, H. Tohma, Kita, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, 44, 6193–6196.
- ¹⁷⁵ Bielawski, M.; Olofsson, B. *Chem. Commun.*, **2007**, 2521–2523.
- ¹⁷⁶ Bielawski, M.; Zhu, M.; Olofsson, B. *Adv. Synth. Catal.*, **2007**, 349, 2610–2618.
- ¹⁷⁷ Sinai, Á.; Mészáros, Á.; Gáti, T.; Kudar, V.; Palló, A.; Novák, Z. *Org. Lett.* **2013**, 15, 5654–5657.
- ¹⁷⁸ Stang, P. L.; Olenyuk, B.; Chen, K. *Synthesis*, **1995**, 937–938.
- ¹⁷⁹ Bielawski, M.; Olofsson, B. *Org. Synth.*, **2009**, 86, 308–314.
- ¹⁸⁰ Bielawski, M.; Aili, D.; Olofsson, B. *J. Org. Chem.*, **2008**, 73, 4602–4607.
- ¹⁸¹ Page, T. K.; Wirth, T. *Synthesis*, **2006**, 3153–3155.
- ¹⁸² Merritt, E. A.; Malmgren, J.; Klinke, F. J.; Olofsson, B. *Synlett*, **2009**, 2277–2280.
- ¹⁸³ Grushin, V. V. *Chem. Soc. Rev.*, **2000**, 29, 315–324.
- ¹⁸⁴ a) Collette, J.; McGreer, D.; Crawford, R.; Chubb, F.; Sandin, R. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1956**, 78, 3819–3820. b) Heaney, H.; Lees, P. *Tetrahedron*, **1968**, 24, 3717–3723.
- ¹⁸⁵ Beringer, F. M.; Kravetz, L.; Topliss, G. B. *J. Org. Chem.*, **1965**, 30, 1141–1148.
- ¹⁸⁶ a) Beringer, F. M.; Nathan, R. A. *J. Org. Chem.*, **1969**, 34, 685–689. b) Beringer, F. M.; Nathan, R. A. *J. Org. Chem.*, **1970**, 35, 2095–2096.
- ¹⁸⁷ Aggarwal, V. K.; Olofsson, B. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, 44, 5516–5519.
- ¹⁸⁸ Kitamura, T.; Kotani, M.; Y. Fujiwara, *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 3721–3722.
- ¹⁸⁹ Beringer, F. M.; Chang, L. L. *J. Org. Chem.*, **1972**, 37, 1516–1519.

- 190 Margida, A. J.; Koser, G. F. *J. Org. Chem.*, **1984**, 49, 4703–4706.
- 191 Okuyama, T.; Takino, T.; Sueda, T.; Ochiai, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, 117, 3360–3367.
- 192 Kalyani, D.; Deprez, N. R.; Desai, L. V.; Sanford, M. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 7330–7331.
- 193 Daugulis, O.; Zaitsev, V. G. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, 44, 4046–4048.
- 194 Spencer, J.; Chowdhry, B. Z.; Mallet, A. I.; Rathnam, R. P.; Adatia, T.; Bashall, A.; Rominger, F. *Tetrahedron*, **2008**, 64, 6082–6089.
- 195 Tang, S.; Peng, P.; Zhong, P.; Li, J.-H. *J. Org. Chem.*, **2008**, 73, 5476–5480.
- 196 Deprez, N. R.; Kalyani, D.; Krause, A.; Sanford, M. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 4972–4973.
- 197 Becht, J.-M.; Le Drian, C. *Org. Lett.*, **2008**, 10, 3161–3164.
- 198 Kang, S.-K.; Lee, S.-W.; Kim, M.-S.; Kwon, H.-S. *Synth. Commun.*, **2001**, 31, 1721–1725.
- 199 Kang, S.-K.; Ryu, H.-C.; Kim, J.-W. *Synth. Commun.*, **2001**, 31, 1021–1026.
- 200 Kang, S.-K.; Choi, S.-C.; Baik, T.-G. *Synth. Commun.*, **1999**, 29, 2493–2499.
- 201 Kang, S.-K.; Lee, H.-W.; Jang, S.-B.; Ho, P.-S. *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 4720–4724.
- 202 a) Liang, Y.; Luo, S.; Liu, C.; Wu, X.; Ma, Y. *Tetrahedron*, **2000**, 56, 2961–2965. b) Zhu, M.; Song, Y.; Cao, Y. *Synthesis*, **2007**, 853–856.
- 203 a) Kang, S.-K.; Baik, T.-G.; Hur, Y. *Tetrahedron*, **1999**, 55, 6863–6870. b) Kang, S.-K.; Lee, H.-W.; Jang, S.-B.; Kim, T.-H.; Pyun, S.-J. *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 2604–2605.
- 204 Kang, S.-K.; Yamaguchi, T.; Ho, P.-S.; Kim, W.-Y.; Yoon, S.-K. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 1947–1950.
- 205 Kang, S.-K.; Yamaguchi, T.; Ho, P.-S.; Kim, W.-Y.; Ryu, H.-C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1998**, 841–842.
- 206 Kang, S.-K.; Ho, P.-S.; Yoon, S.-K.; Lee, J.-C.; Lee, K.-J. *Synthesis*, **1998**, 823–825.
- 207 Bumagin, N. A.; Tsarev, D. A. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 8155–8158.
- 208 Wang, L.; Chen, Z.-C. *Synth. Commun.*, **2001**, 31, 1227–1232.
- 209 Kang, S.-K.; Lee, H.-W.; Choi, W.-K.; Hong, R.-K.; Kim, J.-S. *Synth. Commun.*, **1996**, 26, 4219–4224.
- 210 Zhu, M.; Zhou, Z.; Chen, R. *Synthesis*, **2008**, 2680–2682.
- 211 Wang, L.; Chen, Z.-C. *Synth. Commun.*, **2000**, 30, 3607–3612.
- 212 Andersson, H.; Gustafsson, M.; Olsson, R.; Almqvist, F. *Tetrahedron Lett.*, **2008**, 49, 6901–6903.
- 213 Radhakrishnan, U.; Stang, P. J. *Org. Lett.*, **2001**, 3, 859–860.
- 214 Beletskaya, I. P.; Davidov, D. V.; Gorovoy, M. S.; *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 6221–6223.
- 215 Davydov, D. V.; Beletskaya, I. P.; Semenov, B. B.; Smushkevich, Y. I. *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 6217–6219.
- 216 Beletskaya, I. P.; Davydov, D. V.; Moreno-Manas, M. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 5621–5622.
- 217 Phipps, R. J.; Gaunt, M. J. *Science*, **2009**, 323, 1593–1597.
- 218 Ciana, C.-L.; Phipps, R. J.; Brandt, J. R.; Meyer, F.-M.; Gaunt, M. J. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, 50, 458–462.
- 219 Zhang, B.-X.; Nuka, T.; Fujiwara, Y.; Yamaji, T.; Hou, Z.; Kitamura, T. *Heterocycles*, **2004**, 64, 199–206.
- 220 Kang, S.-K.; Yamaguchi, T.; Kim, T.-H.; Ho, P.-S. *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 9082–9083.
- 221 Crivello, J. V.; Lam, J. H. W. *J. Org. Chem.*, **1978**, 43, 3055–3058.
- 222 a) Krief, A.; Dumont, W.; Robert, M. *Synlett*, **2006**, 484–486; b) Krief, A.; Dumont, W.; Robert, M. *Synlett*, **2006**, 2601–2604; c) Krief, A.; Dumont, W.; Robert, M. *Chem. Commun.*, **2005**, 2167–2168.
- 223 Vaddula, B.; Leazer, J.; Varma, R. S., *Adv. Synth. Catal.*, **2012**, 354, 986–990.
- 224 Kang, S.-K.; Lee, S.-H.; Lee, D. *Synlett*, **2000**, 1022–1024.
- 225 a) Zhou, T.; Li, T.; Chen, Z.-C., *Helv. Chim. Acta*, **2005**, 88, 290–296. b) Niu, H.-Y.; Xia, C.; Qu, G.-R.; Zhang, Q.; Jiang, Y.; Mao, R.-Z.; Li, D.-Y.; Guo, H.-M. *Org. Biomol. Chem.*, **2011**, 9, 5039–5042. c) Lv, T.; Wang, Z.; You, J.; Lan, J.; Gao, G., *J. Org. Chem.*, **2013**, 78, 5723–5730. d) Zhou, T.; Chen, Z.-C. *Heteroat. Chem.*, **2002**, 13, 617–619. e) Zhou, T.; Chen, Z.-C. *Synth. Commun.*, **2002**, 32, 903–907.
- 226 Phipps, R. J.; Grimster, N. P.; Gaunt, M. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, 130, 8172–8174.
- 227 Sinai, Á.; Mészáros, Á.; Gáti, T.; Kudar, V.; Palló, A.; Novák, Z. *Org. Lett.*, **2013**, 15, 5654–5657.
- 228 Sinai, Á.; Vangel, D.; Gáti, T.; Bombicz, P.; Novák, Z. *Org. Lett.*, **2015**, 17, 4136–4139.
- 229 Aradi, K.; Novák, Z. *Adv. Synt. Catal.*, **2015**, 357, 371–376.
- 230 Székely, A.; Sinai, Á.; Tóth, E. B.; Novák, Z. *Synthesis*, **2014**, 14, 1871–1880.
- 231 Beringer, F. M.; Brierley, A.; Drexler, M.; Gindler, E. M.; Lumpkin, C. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1953**, 75, 2708–2712.
- 232 Beringer, F. M.; Forgione, P. S.; Yudis, M. D. *Tetrahedron*, **1960**, 8, 49–63.
- 233 Beringer, F. M.; Galton, S. A.; Huang, S. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**, 84, 2819–2923.
- 234 Beringer, F. M.; Forgione, P. S. *Tetrahedron*, **1963**, 19, 739–748.
- 235 Beringer, F. M.; Forgione, P. S. *J. Org. Chem.*, **1963**, 28, 714–717.
- 236 Beringer, F. M.; Daniel, W. J.; Galton, S. A.; Rubin, G. *J. Org. Chem.*, **1966**, 31, 4315–4318.
- 237 Chen, Z.; Jin, Y.; Stang, P. J. *J. Org. Chem.*, **1987**, 52, 4115–4117.
- 238 Hampton, K. G.; Harris, T. M.; Hauser, C. R. *J. Org. Chem.*, **1964**, 29, 3511–3514.
- 239 Chen, K.; Koser, G. F. *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 5764–5767.
- 240 Gao, P.; Portoghese, P. S. *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 2276–2278.
- 241 Ackermann, L.; Dell'Acqua, M.; Fenner, S.; Vicente, R.; Sandmann, R. *Org. Lett.*, **2011**, 13, 2358–2560.
- 242 Oh, C. H.; Kim, J. S.; Jung, H. H. *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 1338–1340.
- 243 Norrby, P.-O.; Petersen, Tue, B.; Bielawski, M.; Olofsson, B. *Chem. Eur. J.*, **2010**, 16, 8251–8254.
- 244 Y. Kita, K. Morimoto, M. Ito, C. Ogawa, A. Goto, T. Dohi, J. Am. Chem. Soc. 2009, 131, 1668–1669.
- 245 Dohi, T.; Ito, M.; Yamaoka, N.; Morimoto, K.; Fujioka, H.; Kita, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, 49, 3334–3337.
- 246 a) Yan, J.; Zhu, M.; Zhou, Z. *Eur. J. Org. Chem.*, **2006**, 2060–2062; b) Yan, J.; W. Hu, W. Zhou, *Synth. Commun.*, **2006**, 36, 2097–2102. c) Yan, J.; Z. Zhou, Zhu, M. *Synth. Commun.*, **2006**, 36, 1495–1502.

- ²⁴⁷ a) Marsh, G.; Stenutz, R.; Bergman, A. *Eur. J. Org. Chem.*, **2003**, 2566–2576. b) Couladouros, E. A.; Moutsos, V. I.; Pitsinos, E. N. *Arkivoc*, **2003**, 92–101.
- ²⁴⁸ Jalalian, N.; Ishikawa, E. E.; Silva Jr., L. F.; Olofsson, B. *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 1552–1555.
- ²⁴⁹ Jalalian, N.; Petersen, T. B.; Olofsson, B. *Chem. Eur. J.*, **2012**, *18*, 14140–14149.
- ²⁵⁰ Petersen, T. B.; Khan, R.; Olofsson, B. *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 3462–3465.
- ²⁵¹ Lindstedt, E.; Ghosh, R.; Olofsson, B. *Org. Lett.*, **2013**, *15*, 6070–6073.
- ²⁵² Ghosh, R.; Lindstedt, E.; Jalalian, N.; Olofsson, B. *ChemistryOpen*, **2014**, *3*, 54–57.
- ²⁵³ Ghosh, R.; Olofsson, B. *Org. Lett.*, **2014**, *16*, 1830–1832.
- ²⁵⁴ Ghosh, R.; Stridfeldt, E.; Olofsson, B. *Chem. Eur. J.*, **2014**, *20*, 8888–8892.
- ²⁵⁵ Malmgren, J.; Santoro, S.; Jalalian, N.; Himo, F.; Olofsson, B. *Chem. Eur. J.*, **2013**, *19*, 10334–10342.
- ²⁵⁶ a) Ozanne-Beaudenon, A.; Quideau, S. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2005**, *44*, 7065–7069. b) Quideau, S.; Pouysegu, L.; Ozanne, A.; Gagnepain, J. *Molecules*, **2005**, *10*, 201–216.
- ²⁵⁷ You, J.; Chen, Z. *Synthesis*, **1992**, 521–522.
- ²⁵⁸ Xia, M.; Chen, Z.-C. *Synth. Commun.*, **1997**, *27*, 1309–1313.
- ²⁵⁹ Liu, Z.; Zeng, H.; Chen, Z. *Synth. Commun.*, **1994**, *24*, 475–479.
- ²⁶⁰ Chen, Z.; Jin, Y. Stang, P. J. *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 4117–4118.
- ²⁶¹ Carroll, M. A.; Wood, R. A. *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 11349–11354.
- ²⁶² Guo, F.; Wang, L.; Wang, P.; Yu, J.; Han, J. *Asian J. Org. Chem.*, **2012**, *1*, 218–221.
- ²⁶³ Tinnis, F.; Stridfeldt, E.; Lundberg, H.; Adolfsson, H.; Olofsson, B. *Org. Lett.*, **2015**, *17*, 2688–2691.
- ²⁶⁴ Gonda, Zs.; Kovács, Sz.; Weber, Cs.; Gáti, T.; Mészáros, A.; Kotschy, A.; Novák, Z. *Org. Lett.*, **2014**, *16*, 4268–4271.
- ²⁶⁵ Yamaoka, N.; Sumida, K.; Itani, I.; Kubo, H.; Ohnishi, Y.; Sekiguchi, S.; Dohi, T.; Kita, Y. *Chem. Eur. J.*, **2013**, *19*, 15004–15011.
- ²⁶⁶ Graskemper, J. W.; Wang, B.; Qin, L.; Neumann, K. D.; DiMaggio, S. G. *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 3158–3161.
- ²⁶⁷ Pinto de Magalhães, H.; Luthi, H. P.; Togni, A. *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 3830–3833.
- ²⁶⁸ Gonda, Zs.; Novák, Z. *Chem. Eur. J.*, **2015**, *21*, 16801–16806.
- ²⁶⁹ Doddrell, D.; Barfield, M.; Adcock, W.; Aurangzeb, M.; Jordan, D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1976**, *4*, 402–412.
- ²⁷⁰ van der Boom, M. E.; Ben-David, Y.; Milstein, D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 6652–6656.
- ²⁷¹ Kiso, Y.; Tamao, K.; Kumada, M. *J. Organomet. Chem.*, **1973**, *50*, C12–C14.
- ²⁷² Setliff, F. L.; Spradli, T. K. *Journal of the Arkansas Academy of Science*, **2000**, *54*, 113–116.
- ²⁷³ Kremlev, M. M.; Tyrra, W.; Mushta, A. I.; Naumann, D.; Yagupolskii, Y. L. *J. Fluorine Chem.*, **2010**, *131*, 212–216.
- ²⁷⁴ Romines, K. R.; Freeman, G. A.; Schaller, L. T.; Cowan, J. R.; Gonzales, S. S.; Tidwell, J. H.; Andrews, C. W.; Stammers, D. K.; Hazen, R. J.; Ferris, R. G.; Short, S. A.; Chan, J. H.; Boone, L. R. *J. Med. Chem.*, **2005**, *49*, 727–739.
- ²⁷⁵ Shi, S.-L.; Xu, L.-W.; Oisaki, K.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 6638–6639.
- ²⁷⁶ Bindl, M.; Stade, R.; Heilmann, E. K.; Picot, A.; Goddard, R.; Fürstner, A. *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 9468–9470.
- ²⁷⁷ McBee, E. T.; Bolt, R. O.; Graham, P. J.; Tebbe, R. F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1947**, *69*, 947–950.
- ²⁷⁸ Urata, H.; Fuchikami, T. *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 91–94.
- ²⁷⁹ Lumma, W. C.; Hartman, R. D.; Saari, W. S.; Engelhardt, E. L.; Hirschmann, R.; Clineschmidt, B. V.; Torchiana, M. L.; Stone, C. A. *J. Med. Chem.*, **1978**, *21*, 536–542.
- ²⁸⁰ Naumann, D.; Wilkes, B.; Kischkewitz, J. *J. Fluorine Chem.*, **1985**, *30*, 73–87.
- ²⁸¹ Asano, K.; Matsubara, S. *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 4988–4991.
- ²⁸² Silva, L. F.; Craveiro, M. V. *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 5417–5420.
- ²⁸³ Goldup, S. M.; Leigh, D. A.; Lusby, P. J.; McBurney, R. T.; Slawin, A. M. Z. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, 3381–3384.
- ²⁸⁴ Milen, G. A.; Grun, A.; Balint, E.; Dancso, A.; Keglevich, G. *Synth. Commun.*, **2010**, *40*, 2291–2301.
- ²⁸⁵ Monge, M. E.; Bonesi, S. M.; Erra-Balsells, R. *J. Het. Chem.*, **2002**, *39*, 933–941.
- ²⁸⁶ Yoshida, M.; Doi, T.; Kang, S.; Watanabe, J.; Takahashi, T. *Chem. Commun.*, **2009**, 2756–2758.
- ²⁸⁷ Melissaris, A. P.; Litt, M. H. *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 5818–5821.
- ²⁸⁸ Gonda, Zs.; Novák, Z. *Dalton Trans.*, **2010**, *39*, 726–729.
- ²⁸⁹ Geneste, H.; Schafer, B. *Synthesis*, **2001**, 2001, 2259–2262.
- ²⁹⁰ Li, Y.; Chen, T.; Wang, H.; Zhang, R.; Jin, K.; Wang, X.; Duan, C. *Synlett*, **2011**, 2011, 1713–1716.
- ²⁹¹ Vigorita, M. G.; Previtera, T.; Saporito, G.; Costa De Pasquale, R.; Circosta, C.; Occhiuto, F. *Il Farmaco; Edizione Scientifica*, **1984**, *39*, 403–413.
- ²⁹² Sarkar, S. D.; Grimme, S.; Studer, A. *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 1190–1191.
- ²⁹³ Madruga, C. D. C.; Clerici, E.; Marcos, A. P. *J. Heterocycl. Chem.*, **1995**, *32*, 735–738.
- ²⁹⁴ Chen, M.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, *52*, 11628–11631.
- ²⁹⁵ Honel, M.; Vierhapper, F. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1980**, *9*, 1933–1939.
- ²⁹⁶ Ressurreição, A. S.; Gonçalves, D.; Siteo, A. R.; Albuquerque, I. S.; Gut, J.; Gois, A.; Gonçalves, L. M.; Bronze, M. R.; Hanscheid, T.; Biagini, G. A.; Rosenthal, P. J.; Prudêncio, M.; O'Neill, P.; Mota, M. M.; Lopes, F.; Moreira, R. *J. Med. Chem.*, **2013**, *56*, 7679–7690.
- ²⁹⁷ Cho, E. J.; Senecal, T. D.; Kinzel, T.; Zhang, Y.; Watson, D. A.; Buchwald, S. L. *Science*, **2010**, *328*, 1679–1681.
- ²⁹⁸ Lim, Y. H.; Ong, Q.; Duong, H. A.; Nguyen, T. M.; Johannes, C. W. *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 5676–5679.
- ²⁹⁹ Mooradian, A.; Dupont, P. E. *J. Heterocycl. Chem.*, **1967**, *4*, 441–585.
- ³⁰⁰ Lockner, J. W.; Dixon, D. D.; Risgaard, R.; Baran, P. S. *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 5628–5631.
- ³⁰¹ Hwang, S. J.; Kim, H. J.; Chang, S. *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 4588–4591.
- ³⁰² Temperini, A.; Terlizzi, R.; Testferri, L.; Tiecco, M. *Synth. Commun.*, **2010**, *40*, 295–302.

- ³⁰³ Kumar, R.; et al. *Eur. J. Med. Chem.*, **2010**, *45*, 5292–5301.
- ³⁰⁴ Straus, F.; Ackermann, A.; *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, **1909**, *42*, 1804–1823.
- ³⁰⁵ Bergmann, E.; Hoffmann, H.; Meyer, H.; *Journal fuer Praktische Chemie (Leipzig)*, **1932**, *135*, 245–266.
- ³⁰⁶ Weygand, C.; Matthes, A. *Justus Liebigs Annalen der Chemie*, **1926**, *449*, 29–62.
- ³⁰⁷ Tognazzi, V.; *Gazzetta Chimica Italiana*, **1924**, *54*, 697–704.
- ³⁰⁸ Faghihi, K.; Moghanian; H. *Chin. J. Polymer Science*, **2010**, *28*, 695–704.
- ³⁰⁹ Falcao da Fonseca, Luis; *Boletim da Escola de Farmacia*, Universidade de Coimbra, Edicao Cientifica **1968**, *28*, 49–52.
- ³¹⁰ Outirite, M.; Lebrini, M.; Lagrenée, M.; Bentiss, F. *J. Heterocyclic Chem.*, **2008**, *45*, 503–505.
- ³¹¹ Lipp, M.; Dallacker, F.; Munnes, S. *Justus Liebigs Annalen der Chemie*, **1958**, *618*, 110–117.
- ³¹² Cheng, D.; Chen, Z.; Zheng, Q. *Synth. Commun.*, **2003**, *33*, 2671–2676.
- ³¹³ Mezei, G.; Raptis, R. G. *Inorganica Chimica Acta*, **2004**, *357*, 3279–3288.
- ³¹⁴ Stefani, H. A.; Pereira, C. M. P.; Almeida, R. B.; Braga, R. C. Guzen, K. P.; Cella, R.; *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 6833–6837.
- ³¹⁵ Landge, K. P.; Jang, K. S.; Lee, S. Y.; Chi, D. Y.; *J. Org. Chem.*, **2012**, *77*, 5705–5713.
- ³¹⁶ Chun, J.; Telu, S.; Lu, S.; Pike, V. W.; *Org. Biomol. Chem.*, **2013**, *11*, 5094–5099.
- ³¹⁷ Merritt, E.; Carneiro, V. M.; Silva Jr., L. F.; Olofsson, B. *J. Org. Chem.*, **2010**, *75*, 7416–7419.
- ³¹⁸ Yamamoto, Y.; Togo, H. *Synlett*, **2005**, *16*, 2486–2488.
- ³¹⁹ Kraszkiewicz, L.; Skulski, L. *Synthesis*, **2008**, *15*, 2373–2380.
- ³²⁰ Zhu, M.; Jalalian, N.; Olofsson, B. *Synlett*, **2008**, *4*, 592–596.
- ³²¹ Chun, J.; Pike, V. W.; *Eur. J. Org. Chem.*, **2012**, *24*, 4541–4547.
- ³²² Chun, J.; Pike, V. W.; *J. Org. Chem.*, **2012**, *77*, 1931–1938.
- ³²³ Bielawski, M.; Malmgren, J.; Pardo, L. M.; Wikmark, Y.; Olofsson, B. *ChemistryOpen*, **2013**, *3*, 19–22.
- ³²⁴ Ross, T. L., *Ph. D. Thesis*, Köln Univesity, Germany **2005**.
- ³²⁵ Yamada, Y.; Okawara, M. *Bull. Chem. Soc. Jap.* **1972**, *45*, 2515–2519.
- ³²⁶ Knorr, L.; Laubmann, H. *Chem. Bericht.*, **1888**, *21*, 1207–1212.
- ³²⁷ Kovács, Sz.; Novák, Z. *Tetrahedron*, **2013**, *69*, 8987–8993.
- ³²⁸ Zhang, X.; Kang, J.; Niu, P.; Wu, J.; Yu, W.; Chang, J. *J. Org. Chem.*, **2014**, *79*, 10170–10178.
- ³²⁹ Rao, V. K.; Tiwari, R.; Chhikara, B. S.; Shirazi, A. N.; Parang, K.; Kumar, A. *RSC Adv.*, **2013**, *3*, 15396–15403.
- ³³⁰ Auwers, K.; Wunderling, H. *Chem*–
- ³³¹ Parrini, V. *Annali di Chimica*, **1957**, *47*, 929–949.
- ³³² Vijaykumar, D.; Katzenellenbogen, J. A.; *J. Labelled Cpd. Radiopharm.*, **2001**, *44*, 342–344.
- ³³³ Li, X.; He, L.; Chen, H.; Wu, W.; Jiang, H. *J. Org. Chem.*, **2013**, *78*, 3636–3646.
- ³³⁴ Szűcs, L.; Brádlarová, A. *Zeitschrift für Chemie*, **1975**, *15*, 477–478.
- ³³⁵ Yu, J.; Kim, K. H.; Moon, H. R.; Kim, J. N. *Bull. Korean Chem. Soc.*, **2014**, *35*, 1692–1696.
- ³³⁶ Begtrup, M.; Vedsø, P.; Cabildo, P.; Claramunt, R.M.; Elguero, J.; Meutermans, W. *Magn. Reson. Chem.*, **1992**, *30*, 455–459.

a doktori értekezés nyilvánosságra hozatalához**I. A doktori értekezés adatai**

A szerző neve: ...Gonda Zsombor.....

MTMT-azonosító: 10040785.....

A doktori értekezés címe és alcíme:

. Aromás és heteroaromás vegyületek funkcionálizálása rézkatalizált átalakításban és hipervalens jodóniumsók segítségével..

DOI-

azonosító³⁹: 10.15476/ELTE.2016.013.....

A doktori iskola neve: ...Kémia Doktori Iskola.....

A doktori iskolán belüli doktori program neve: ... Szintetikus kémia, anyagtudomány, biomolekuláris kémia...

A témavezető neve és tudományos fokozata: ...Dr. Novák Zoltán, egyetemi adjunktus.....

A témavezető munkahelye: ...ELTE TTK Kémiai Intézet.....

II. NyilatkozatokA doktori értekezés szerzőjeként⁴⁰

a) hozzájárulok, hogy a doktori fokozat megszerzését követően a doktori értekezésem és a tézisek nyilvánosságra kerüljenek az ELTE Digitális Intézményi Tudástárban. Felhatalmazom a Természettudományi Kar Tudományszervezési és Egyetemközi Kapcsolatok Osztályának ügyintézőjétBíró Évát....., hogy az értekezést és a téziseket feltöltse az ELTE Digitális Intézményi Tudástárba, és ennek során kitöltse a feltöltéshez szükséges nyilatkozatokat.

b) kérem, hogy a mellékelt kérelemben részletezett szabadalmi, illetőleg oltalmi bejelentés közzétételéig a doktori értekezést ne bocsássák nyilvánosságra az Egyetemi Könyvtárban és az ELTE Digitális Intézményi Tudástárban;⁴¹

c) kérem, hogy a nemzetbiztonsági okból minősített adatot tartalmazó doktori értekezést a minősítés (datum)-ig tartó időtartama alatt ne bocsássák nyilvánosságra az Egyetemi Könyvtárban és az ELTE Digitális Intézményi Tudástárban;⁴²

d) kérem, hogy a mű kiadására vonatkozó mellékelt kiadó szerződésre tekintettel a doktori értekezést a könyv megjelenéséig ne bocsássák nyilvánosságra az Egyetemi Könyvtárban, és az ELTE Digitális Intézményi Tudástárban csak a könyv bibliográfiai adatait tegyék közzé. Ha a könyv a fokozatszerzést követően egy évig nem jelenik meg, hozzájárulok, hogy a doktori értekezésem és a tézisek nyilvánosságra kerüljenek az Egyetemi Könyvtárban és az ELTE Digitális Intézményi Tudástárban.⁴³

2. A doktori értekezés szerzőjeként kijelentem, hogy

a) az ELTE Digitális Intézményi Tudástárba feltöltendő doktori értekezés és a tézisek saját eredeti, önálló szellemi munkám és legjobb tudomásom szerint nem sértem vele senki szerzői jogait;

b) a doktori értekezés és a tézisek nyomtatott változatai és az elektronikus adathordozón benyújtott tartalmak (szöveg és ábrák) mindenben megegyeznek.

3. A doktori értekezés szerzőjeként hozzájárulok a doktori értekezés és a tézisek szövegének plágiumkereső adatbázisba helyezéséhez és plágiumellenőrző vizsgálatok lefuttatásához.

Kelt: ...2016.02.07.....

.....*Gonda Zsombor*.....
a doktori értekezés szerzőjének aláírása

³⁸ Beiktatta az Egyetemi Doktori Szabályzat módosításáról szóló CXXXIX/2014. (VI. 30.) Szen. sz. határozat. Hatályos: 2014. VII.1. napjától.

³⁹ A kari hivatal ügyintézője tölti ki.

⁴⁰ A megfelelő szöveg aláhúzendő.

⁴¹ A doktori értekezés benyújtásával egyidejűleg be kell adni a tudományági doktori tanácsához a szabadalmi, illetőleg oltalmi bejelentést tanúsító okiratot és a nyilvánosságra hozatal elhalasztása iránti kérelmet.

⁴² A doktori értekezés benyújtásával egyidejűleg be kell nyújtani a minősített adatra vonatkozó közokiratot.

⁴³ A doktori értekezés benyújtásával egyidejűleg be kell nyújtani a mű kiadásáról szóló kiadói szerződést.